



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE LYON
8 avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année 2018

THESE n°138-2018

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 5 décembre 2018 par

Mme DUBOST Myriam

Née le 6 mai 1989, à LYON 9^{ème}

TITRE DE LA THESE :

TORSADES DE POINTES : COMMENT MIEUX LES APPREHENDER ?

JURY :

PRESIDENT : M. Michel TOD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MEMBRES : M. Sylvain GOUTELLE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

M. Patrice NONY, Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- | | |
|---|-----------------------|
| ● Président de l'Université | M. Frédéric FLEURY |
| ● Présidence du Conseil Académique | M. Hamda BEN HADID |
| ● Vice-Président du Conseil d'Administration | M. Didier REVEL |
| ● Vice-Président de la Commission Recherche | M. Fabrice VALLEE |
| ● Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire | M. Philippe CHEVALIER |

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- | | |
|---|--|
| ● UFR de Médecine Lyon Est | Directeur : M. Gilles RODE |
| ● UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux | Directeur : Mme Carole BURILLON |
| ● Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques | Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA |
| ● UFR d'Odontologie | Directeur : M. Dominique SEUX |
| ● Institut des Techniques de Réadaptation | Directeur : M. Xavier PERROT |
| ● Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine | Directeur : Anne-Marie SCHOTT |

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- | | |
|--|----------------------------------|
| ● Faculté des Sciences et Technologies | Directeur : M. Fabien DE MARCHI |
| ● UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Yannick VANPOULLE |
| ● Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) | Directeur : M. Emmanuel PERRIN |
| ● I.U.T. LYON 1 | Directeur : M. Christophe VITON |
| ● Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) | Directeur : M. Nicolas LEBOISNE |
| ● ESPE | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE |
| ● Observatoire des Sciences de l'Univers | Directrice : Mme Isabelle DANIEL |

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1 ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

• BIOPHYSIQUE

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• DROIT DE LA SANTE

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- INFORMATION ET DOCUMENTATION

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- MATHEMATIQUES – STATISTIQUES

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- CHIMIE ORGANIQUE

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- CHIMIE THERAPEUTIQUE

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)

Monsieur Laurent ETOUATI (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- IMMUNOLOGIE

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

- HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)

Monsieur Alexandre JANIN

- Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur
PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
PAST : Personnel Associé Temps Partiel

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et 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.

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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Michel TOD,

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci d'avoir accepté de superviser ce travail, et d'être resté présent au travers des années. Merci pour tous vos bons conseils. Depuis le stage de 5AHU, vous êtes pour moi un modèle auquel on ne peut qu'aspirer devenir. Votre rigueur scientifique, votre capacité d'analyse, et le recul dont vous faites preuve ont toujours fait mon admiration. C'est d'ailleurs grâce à vous que je suis parvenue à enfin me passionner pour la pharmacologie, puis pour mon métier. Donc merci infiniment pour tout cela.

Monsieur le Professeur Sylvain GOUTELLE,

Merci à vous d'avoir immédiatement accepté de participer au jury de cette thèse. Votre intérêt pour le sujet devrait apporter un point de vue enrichissant à ce travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Patrice NONY,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour toutes vos réponses rapides par mails, et votre gentillesse. Votre expertise clinique en tant que cardiologue sera, sans nul doute, source d'amélioration de ce travail. Veuillez croire en mon profond respect.

Merci à mes parents et à mon frère Fabrice de me soutenir et surtout, de me supporter. Merci pour votre aide au quotidien. J'ai vraiment beaucoup beaucoup de chance de vous avoir. Et merci au reste de ma famille, et en particulier à Julie qui, malgré la distance, sait toujours répondre présente.

Merci à Damien de n'avoir cessé de me motiver dans la dernière ligne droite. Merci de m'avoir aidée à mettre en forme les pages de présentation, tout en rendant ce moment amusant. Merci d'être toi, et de me rendre tout simplement vraiment heureuse.

Merci à mes amis de fac qui continuent à m'entourer malgré le temps qui passe. Merci les Rolex de m'avoir fait tant rêver, et mon soutien va à Alex qui m'aura eue comme binôme, aussi bien en biomol qu'en kayak. Merci les Crousti d'être restés présents et ce, particulièrement dans les moments de doute. Merci Claire et Antoine pour votre clairvoyance et votre gentillesse. Et merci qui ? Merci Emilie et Xavier bien sûr, pour tous vos conseils et votre bonne humeur. Merci à la Boubi's family : Silver, et surtout Yoyo, car tu as fait en sorte que je me remobilise sur l'avancée de ma thèse. Merci à Johunnu. On aura débuté en tant que binôme Dupond et Dupont. On sera devenu Shaftie et Patrique. Je ne vais pas davantage m'étendre sur l'importance que tu as pris dans ma vie, mais le Livre des Légendes en témoigne. Enfin, last but not least ;), mon Ullumu !!!! Sans toi, clairement, la réalisation de ma thèse n'aurait pas été possible. Ou bien j'aurais dû m'endettée jusqu'au cou, et je l'aurais soutenue en 2040. Tu es une fille (et une bio !) extraordinaire. On a déjà partagé tant de jolies émotions au travers de toutes ces années de fac, et de toutes ces folles soirées. Mais ce n'est que le début.

Merci aussi à mes amis d'enfance, et notamment à Marine, d'être toujours là.

Merci à ma Chef Odile, à Chantal, Elisabeth et Corinne de rendre le travail si chaleureux et humain. Merci pour les fou-rires et les leçons de vie. Merci de m'avoir intégrée à la famille du Clos-Jouve.

Merci aussi à la team des Lions de la grande époque : Soso, Gégé, Anne-Lise, Marni, Yaya, Marion, La Brune, Chouchou, Thomas, Sylvie et Julien. Merci pour tous ces moments partagés et qui, encore, nous font rire.

Merci à Liliane Dorval. J'aurais, certes, pris du retard dans le rétro-planning. Mais grâce à vous, je fais le choix de me concentrer sur le positif.

Merci à Dr H. qui, sans le savoir, avec sa thèse balèze, aura été une grande source de motivation pour me dépasser. Car, j'espérais qu'il puisse un jour être fier de moi.

Et une pensée toute particulière pour mon grand-père qui voulait assister à la soutenance de ma thèse. Mais qui sera parti avant.

TABLE DES MATIÈRES

Serment de Galien	page 7
Remerciements	page 8
Liste des figures	page 15
Liste des tableaux	page 17
Liste des abréviations	page 18
Introduction générale	page 20

Partie I : Présentation des torsades de pointes

A) Notions d'électrophysiologie cardiaque	page 22
A.1) Potentiel d'action	page 22
A.2) ECG	page 26
A.2.1) Tracé caractéristique	page 26
A.2.2) Onde T	page 27
A.2.3) Onde U	page 29
A.3) Cellules myocardiques	page 31
A.4) Courant I_{Kr}	page 34
B) Torsades de pointes	page 36
B.1) Tachycardie ventriculaire polymorphe	page 36
B.2) Incidence	page 39
B.3) Mécanismes impliqués	page 40
B.3.1) Post-dépolarisations précoces (EAD)	page 40
B.3.2) Extrasystoles ventriculaires (ESV)	page 43
B.3.3) Réentrées	page 46
B.4) Circonstances de survenue	page 47

B.4.1) QT allongé	page 47
B.4.2) Dispersion de la repolarisation accrue	page 48
B.4.3) Élément déclencheur	page 48
B.5) Traitement	page 50
C) Syndrome du QT long	page 54
C.1) Généralités	page 54
C.2) Syndrome du QT long congénital	page 55
C.2.1) Prévalence	page 55
C.2.2) Mutations génétiques	page 56
C.2.2.1) LQT1	page 57
C.2.2.2) LQT2	page 59
C.2.2.3) LQT3	page 59
C.2.2.4) LQT4 et autres types de LQTS	page 59
C.2.2.5) Comparaison des LQTS les plus fréquents	page 60
C.2.3) Létalité	page 60
C.2.4) Diagnostic	page 61
C.2.5) Traitement	page 63

Partie II : Facteurs de risque des torsades de pointes

A) Médicaments	page 70
A.1) État de la situation	page 70
A.1.1) Incidence des torsades de pointes	page 70
A.1.2) Impact sanitaire	page 71
A.1.3) Conduite à tenir	page 72
A.1.4) Pharmacovigilance	page 76
A.2) Molécules à risque	page 78
A.2.1) Classification suivant le risque	page 78
A.2.2) Précisions additionnelles	page 79
A.2.2.1) Antiarythmiques	page 79
A.2.2.1.1) AA de classe I	page 80
A.2.2.1.2) AA de classe III	page 81
A.2.2.1.3) AA de classe IV	page 82
A.2.2.1.4) Digoxine	page 82

A.2.2.2) Antibiotiques	page 84
A.2.2.3) Antidépresseurs	page 86
A.2.2.4) Antipsychotiques	page 89
A.2.2.5) Antinéoplasiques	page 90
A.2.2.6) Méthadone	page 94
A.2.2.7) Cocaïne	page 95
A.2.2.8) Divers	page 95
A.2.3) Cas du cisapride et de la terfénadine	page 96
A.3) Courant I_{Kr}	page 97
 B) Augmentation de la biodisponibilité de médicaments à risque	page 99
B.1) Administration IV	page 99
B.2) Interactions pharmacocinétiques	page 99
B.3) Interactions pharmacodynamiques	page 101
B.4) Polymorphismes génétiques des cytochromes	page 101
B.5) Insuffisance hépatique et/ou rénale	page 102
 C) Sexe féminin	page 103
C.1) Généralités	page 103
C.2) Densités en courants ioniques	page 103
C.3) Observations chez l'animal	page 104
C.4) Observations chez l'Homme	page 104
C.5) Hormones sexuelles et repolarisation cardiaque : conclusions	page 106
 D) Age	page 107
 E) Troubles électrolytiques	page 109
E.1) Hypokaliémie	page 109
E.1.1) Généralités	page 109
E.1.2) Étiologies	page 110
E.1.3) Effets sur la repolarisation	page 112
D.2) Hypomagnésémie	page 114
D.3) Hypocalcémie	page 115
 F) Origine cardiaque	page 116
F.1) Troubles du rythme et de conduction	page 116
F.1.1) Bradycardie	page 116
F.1.2) Tachycardie	page 116

F.1.3) Fibrillation auriculaire	page 118
F.2) Cardiopathies organiques	page 119
F.2.1) Insuffisance cardiaque	page 119
F.2.2) Hypertrophie ventriculaire gauche	page 120
F.3) Infarctus du myocarde	page 121
F.4) Autres	page 122
G) Polymorphismes affectant les canaux ioniques cardiaques	page 122
H) Perturbations glycémiques et diabète	page 124
I) Autres	page 125
I.1) Traumatisme cérébral	page 125
I.2) Intoxication aux organophosphorés	page 125
I.3) Régime à base de protéines liquides et autres troubles alimentaires	page 126

Partie III : Évaluation du risque torsadogène

A) Intervalle QT	page 127
A.1) Pertinence du marqueur	page 127
A.2) Mesure	page 128
A.2.1) Délimitations de l'intervalle	page 128
A.2.2) Méthodes utilisables	page 129
A.3) Paramètres influant sur la durée du QT	page 130
A.4) Correction du QT	page 131
A.4.1) Formules de correction	page 131
A.4.2) Alternatives	page 134
A.5) QT : valeurs d'intérêt	page 136
A.6) Remarques	page 137
B) Dispersion de la repolarisation	page 138
B.1) Pertinence du paramètre	page 138
B.2) Dispersion du QT	page 138
B.3) Dispersion transmurale de la repolarisation	page 140
C) Analyse du PA	page 142
C.1) Instabilité	page 142
C.2) Triangulation du PA	page 143
C.3) Reverse use dependence	page 145

C.4) Combinaison de marqueurs proarythmiques	page 145
D) Autres marqueurs récents	page 148
D.1) Analyse par composantes principales	page 148
D.2) Fenêtre électro-mécanique	page 150
E) Évaluation du risque torsadogène lors du développement médicamenteux	page 151
E.1) Harmonisation internationale	page 151
E.2) Évaluations	page 152
E.2.1) Pré-cliniques	page 152
E.2.2) Clinique : étude approfondie du QT	page 156
E.3) Perspectives d'amélioration	page 159
F) Commentaires	page 161
 Conclusion générale	page 163
 Annexe 1 :Mécanismes des torsades de pointes	page 168
Annexe 2 : Molécules torsadogènes : catégorisations	page 169
Annexe 3 : Stratification du risque torsadogène, par grandes classes pharmaco-thérapeutiques	page 175
 <u>Bibliographie</u>	page 180

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Phases du PA cardiaque [Vieweg *et al.* 2009], page 22.

Figure 2 : Potentiels d'action des cellules cardiaques contractiles et des cellules cardiaques auto-excitables [Helfant 1986], page 24.

Figure 3 : Courants ioniques impliqués lors des différentes phases du PA cardiaque, et correspondance ECG [Kannankeril *et al.* 2010], page 25.

Figure 4 : ECG : tracé caractéristique [Vieweg *et al.* 2009], page 26.

Figure 5 : Gradients électriques responsables de la morphologie de l'onde T [Abi-Gerges *et al.* 2006], page 28.

Figure 6 : Interruption de l'onde T dans sa partie ascendante suite à l'administration de sotalol, dans un contexte d'hypokaliémie [Yan *et al.* 1998], page 29.

Figure 7 : Exemples d'anomalies morphologiques de l'onde T [Malfatto *et al.* 1994], page 29.

Figure 8 : Onde U : visualisation sur un tracé ECG caractéristique [Johnson *et al.* 2009], page 30.

Figure 9 : Hétérogénéité de la durée du PA des cardiomyocytes résultant d'une disparité de leurs propriétés électrophysiologiques [Viswanathan *et al.* 1999], page 32.

Figure 10 : Torsades des complexes QRS [Vieweg *et al.* 2009], page 37.

Figure 11 : Exemples de torsades de pointes [Yap *et al.* 2003], page 38.

Figure 12 : Potentiel d'action s'accompagnant d'EAD [Gupta *et al.* 2007], page 40.

Figure 13 : Tracés ECG, et des PA correspondants, mettant en évidence le développement d'EAD [Vieweg *et al.* 2009], page 41.

Figure 14 : Enchaînement caractéristique de cycles court-long-court, immédiatement suivi d'un épisode de torsades de pointes [Yap *et al.* 2003], page 44.

Figure 15 : Pauses post-extrasystoliques et ondes U subséquentes chez un sujet ayant reçu de la quinidine [Jackman *et al.* 1988], page 45.

Figure 16 : Ondes U post-pauses chez un sujet ayant reçu de la quinidine [Jackman *et al.* 1988], page 45.

Figure 17 : Algorithme de prise en charge des torsades de pointes [Tisdale 2016], page 53.

Figure 18 : Illustration du concept de « réserve de repolarisation », à l'aide d'enregistrements de la durée du PA [Roden *et al.* 2005], page 55.

Figure 19 : ECG mettant en évidence la variabilité inter-individuelle de la "réserve de repolarisation" [Kannankeril *et al.* 2010], page 55.

Figure 20 : Incidences de facteurs de risque facilement identifiables, retrouvées au sein d'une population de 229 sujets ayant connus au moins un épisode de TdP déclenché par un médicament à visée autre que cardiaque [Viskin *et al.* 2003], page 75.

Figure 21 : Elévation de $[Ca^{2+}]$ intracellulaire sous digoxine [Vella *et al.* 1999], page 83.

Figure 22 : TdP induites par un macrolide : prévalence des facteurs de risque [Justo *et al.* 2006], page 84.

Figure 23 : TdP induites par une fluoroquinolone : prévalence des facteurs de risque [Justo *et al.* 2006], page 85.

Figure 24 : Comparaison de l'effet de fluoroquinolones sur la durée de l'intervalle QT [Yap *et al.* 2003], page 86.

Figure 25 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des patients traités par une molécule antinéoplasique reconnue comme étant capable d'allonger le QT [Porta-Sanchez *et al.* 2017], page 93.

Figure 26 : Résumé de l'influence des hormones sexuelles sur les courants ioniques cardiaques [Jonsson *et al.* 2010], page 106.

Figure 27 : Interconversion des hormones sexuelles [Coker *et al.* 2008], page 107.

Figure 28 : Effets de l'hypokaliémie sur les courants ioniques cardiaques [Pezhouman *et al.* 2015], page 113.

Figure 29 : ECG d'un patient ayant connu une FA [Darbar *et al.* 2008], page 118.

Figure 30 : Délimitations de l'intervalle QT [Vieweg *et al.* 2009], page 128.

Figure 31 : Adaptation pratique du diagramme de Fossa [Nachimuthu *et al.* 2012], page 134.

Figure 32 : Réglette ECG [d'après e-cardiogram.com], page 135.

Figure 33 : Détermination de l'intervalle $T_{peak-end}$ [Gupta *et al.* 2008], page 140.

Figure 34 : Mise en évidence de l'alternance de l'onde T. [Rosenbaum *et al.* 1994], page 143.

Figure 35 : Enregistrements monophasiques du PA [Hondegheem *et al.* 2003], page 144.

Figure 36 : Synthèse des principaux événements électrophysiologiques impliqués dans la genèse et la perpétuation des TdP [Lawrence *et al.* 2005], page 148.

Figure 37 : Délimitations des intervalles d'intérêt pour le calcul de l'EMw [Van Der Linde *et al.* 2010], page 150.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Conséquences hétérogènes, du blocage de courants repolarisants ou de l'activation de courants dépolarisants, sur la durée des PA des cardiomyocytes [Haverkamp *et al.* 2000], page 33.

Tableau 2 : Mécanismes d'inhibition des canaux hERG, par diverses molécules [Cubeddu 2016], page 36.

Tableau 3 : Doses de magnésium et d'isoprénaline préconisées dans le traitement des torsades de pointes [Thomas *et al.* 2015], page 52.

Tableau 4 : Classification des LQTS congénitaux et mutations génétiques associées [Kannankeril *et al.* 2010], page 57.

Tableau 5 : ECG caractéristiques associés aux principaux types de LQTS [Jonsson *et al.* 2010], page 60.

Tableau 6 : Détermination du score de Schwartz [Schwartz *et al.* 1993], page 62.

Tableau 7 : Exemples de médicaments ayant fait l'objet de retraits du marché européen [Thomsen *et al.* 2006], page 71.

Tableau 8 : Préconisations de monitorage ECG, suite à l'instauration d'un traitement à risque d'allonger le QT et n'étant pas à visée cardiaque [Viskin *et al.* 2003], page 73.

Tableau 9 : Stratification du risque de prolongation du QT par des neuroleptiques [Beach *et al.* 2013], page 90.

Tableau 10 : Estimation du risque de prolongation du QT, au décours d'un traitement par diverses molécules antinéoplasiques [Porta-Sánchez *et al.* 2017], page 92.

Tableau 11 : Interactions pharmacocinétiques les plus à risque de TdP [Tisdale 2016], page 100.

Tableau 12 : Exemples de formules de correction du QT, page 132.

Tableau 13 : Délimitations des durées de QTc [Vieweg *et al.* 2009], page 136.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : Antiarythmique

ACP : Analyse en Composantes Principales

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire

bpm : battements par minute

CaMKII : protéine kinase Ca^{2+} /calmoduline dépendante

CPT_{max} : Concentration Plasmatique Thérapeutique maximale

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable

DPA₅₀ : Durée du PA jusqu'à ce que 50 % de la repolarisation se soient effectués

DTR : Dispersion Transmurale de la Repolarisation

DV_{Endo-M} : Différence de potentiel entre les cellules endocardiques et M

DV_{M-Epi} : Différence de potentiel entre les cellules M et épicardiques

EAD : « Early After Depolarization » ou post-dépolarisation précoce

ECG : Electrocardiogramme

EMw : « electro-mechanical window » ou fenêtre électro-mécanique

ESV : Extrasystole ventriculaire

FA : Fibrillation Auriculaire

FC : Fréquence Cardiaque

FDA : Food and Drug Administration

hERG : human ether-a-go-go

IC : Insuffisance Cardiaque

I_{Ca-L} : courant calcique de type L

IDM : Infarctus Du Myocarde

$I_{Na/Ca}$: courant issu de l'échangeur Na/Ca

I_{Ks} : composante lente du courant potassique à rectification retardée

I_{Kr} : composante rapide du courant potassique à rectification retardée

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de Protéase

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

LQTS : « Long QT Syndrom » ou syndrome du QT long

PA : Potentiel d'Action

PDE5 : Phosphodiesterase de type 5

PRA : Période Réfractaire Absolue

QTc : QT corrigé

QTd : dispersion du QT

TdP : Torsades de pointes

[étude] TQT : « Thorough QT study » ou étude approfondie du QT

TV : Tachycardie Ventriculaire

TWR : T Wave Residuum

[ratio] UTA : [ratio] amplitude de l'onde U / amplitude de l'onde T

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Bien que les torsades de pointes (TdP) soient connues depuis plus de 50 ans, pendant longtemps, elles n'ont été assimilées qu'à une simple curiosité électrocardiographique. Ce n'est que dans les années 1990 qu'elles se sont révélées comme sujet d'intérêt majeur pour l'Industrie pharmaceutique, suite à la découverte de leur issue potentiellement fatale. En effet, les TdP constituent finalement un trouble du rythme cardiaque pouvant conduire à une mort subite, et dont le déclenchement peut être favorisé par certains médicaments.

C'est ainsi que, depuis le milieu des années 1990, l'allongement de l'intervalle QT (paramètre ECG utilisé pour signer un risque torsadogène augmenté) est devenu l'une des principales causes de retraits du marché de médicaments [Fitzgerald *et al.* 2005 ; Roden 2016]. Il fait également très régulièrement l'objet de nouvelles précautions d'emploi, voire de contre-indications.

Désormais, dès lors qu'une molécule allonge le QT, les autorités de régulation du médicament et de nombreux cliniciens s'en inquiètent. Le développement d'un bon nombre de molécules a d'ailleurs été avorté, du fait d'un risque proarythmique suspecté ou avéré : l'intervalle QT était prolongé. Les TdP pourraient être qualifiées de bête noire pour l'Industrie pharmaceutique.

En somme, ces TdP suscitent de nombreuses interrogations et posent problème aux laboratoires pharmaceutiques, comme au corps médical. Et pour une majorité de professionnels de santé, elles s'apparentent à une thématique, certes d'actualité, mais quelque peu obscure. Redoutées, tout en étant mal appréhendées, une meilleure compréhension de leurs mécanismes et des conditions favorisant leur apparition permettrait une meilleure gestion du risque associé.

Le but de cette thèse est de tenter de faire le point sur les TdP. La première partie sera consacrée à la physiopathologie des TdP. Afin de mieux embrasser les mécanismes qui en sont à l'origine, des rappels d'électrophysiologie cardiaque seront d'abord effectués.

Puis, dans un second temps, nous nous intéresserons aux nombreux facteurs favorisant la survenue de ces TdP. Enfin, la dernière partie sera dédiée aux outils, utilisés ou utilisables, dans l'évaluation d'un risque torsadogène. Et nous verrons que bien des progrès restent encore à faire.

PARTIE I : PRÉSENTATION DES TORSADES DE POINTES

A) NOTIONS D'ÉLECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE

A.1) POTENTIEL D'ACTION (PA) DES CELLULES CARDIAQUES CONTRACTILES

[Helfant 1986 ; Hondeghem *et al.* 2004 ; Meyer 2013 ; Précis d'anesthésie cardiaque ; Vieweg *et al.* 2009]

Commençons par rappeler que la répartition des ions diffère de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le potentiel membranaire correspond à la différence de potentiel électrique existant entre les milieux intracellulaire et extracellulaire.

Au repos, le milieu intracellulaire est plus électronégatif que le secteur extracellulaire.

Le potentiel d'action d'une cellule cardiaque n'est autre que l'évolution du potentiel membranaire, au cours d'un cycle cardiaque. Il reflète les flux ioniques transmembranaires et se caractérise par l'enchaînement de 5 phases.

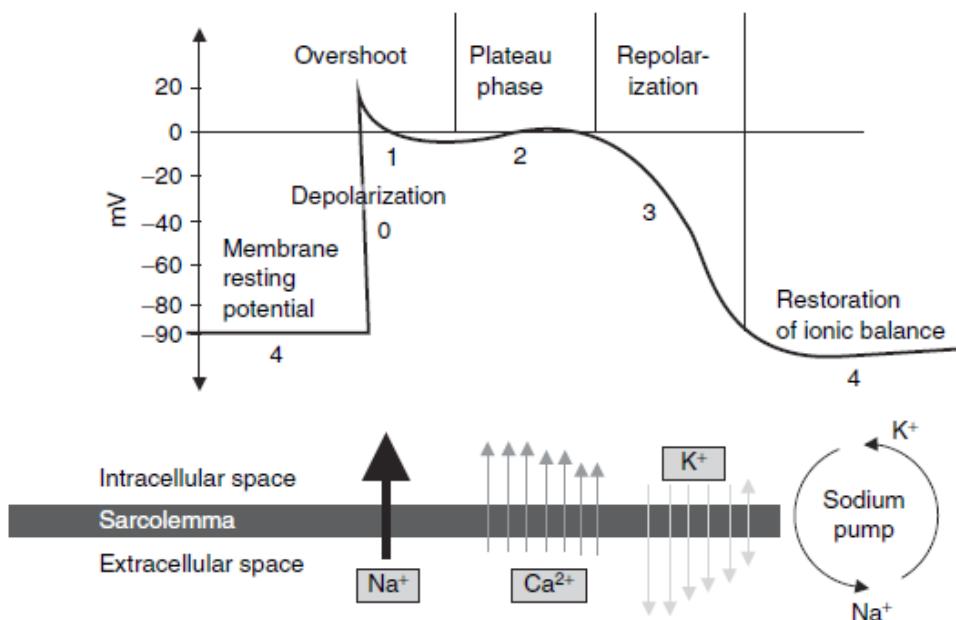


Figure 1 : Phases du PA des cellules cardiaques contractiles [Vieweg *et al.* 2009]

phase 0 : dépolarisation rapide

Les cellules automatiques cardiaques ont atteint un potentiel seuil, ce qui a généré des micro-courants et déclenché un nouveau cycle cardiaque.

En quelques millisecondes, le potentiel membranaire des cellules non automatiques (contractiles) passe ainsi de sa valeur négative de repos à une valeur positive. Une ouverture des canaux sodiques rapides permet un afflux massif de Na^+ dans les cellules.

Sur un ECG, cette phase correspond au complexe QRS.

phase 1 : repolarisation rapide précoce

Les courants sodiques rapides s'inactivent. Un début de repolarisation est permis par le courant sortant I_{to} et le courant entrant $I_{\text{Cl}'}$ faisant respectivement intervenir K^+ et Cl^- .

phase 2 : repolarisation lente, en plateau

Un certain équilibre s'établit entre des courants dépolarisants entrants ($I_{\text{Ca-L}'}, I_{\text{Na/Ca}}$) et les courants repolarisants sortants (I_{Ks} essentiellement, I_{Kr} et I_{K1}).

Cela correspond au segment ST d'un ECG.

phase 3 : repolarisation rapide terminale

Les courants calciques sont inactivés alors même que les canaux potassiques assurent un efflux conséquent de K^+ . Plus particulièrement, les courants I_{Kr} et I_{K1} s'activent tandis que I_{Ks} connaît une inactivation progressive.

La repolarisation se produit donc quand les courants sortants surpassent les courants entrants.

Sur un ECG, l'onde T est le reflet de cette phase.

phase 4 : retour au potentiel de repos et diastole lente

Le potentiel de repos est restauré (I_{Kr} s'est inactivé). Il est maintenu, en partie grâce à I_{K1} , à l'échangeur Na/Ca , et à la pompe Na/K ATPase .

Le potentiel de repos des cellules automatiques est instable, et va progressivement

devenir moins électronégatif. Lorsque le potentiel seuil est atteint, une dépolarisation rapide s'ensuit et un nouveau PA est initié.

Soit dit en passant, les cellules non-automatiques des oreillettes et ventricules sont naturellement hyperpolarisées (-65 à -95 mV), comparativement aux cellules cardiaques auto-excitables (-50 mV). C'est en adéquation avec le fait que plus le potentiel de repos est négatif, plus la cellule est polarisée (on dit qu'elle est "hyperpolarisée"), plus elle est difficile à dépolariser, et moins la cellule est excitable.

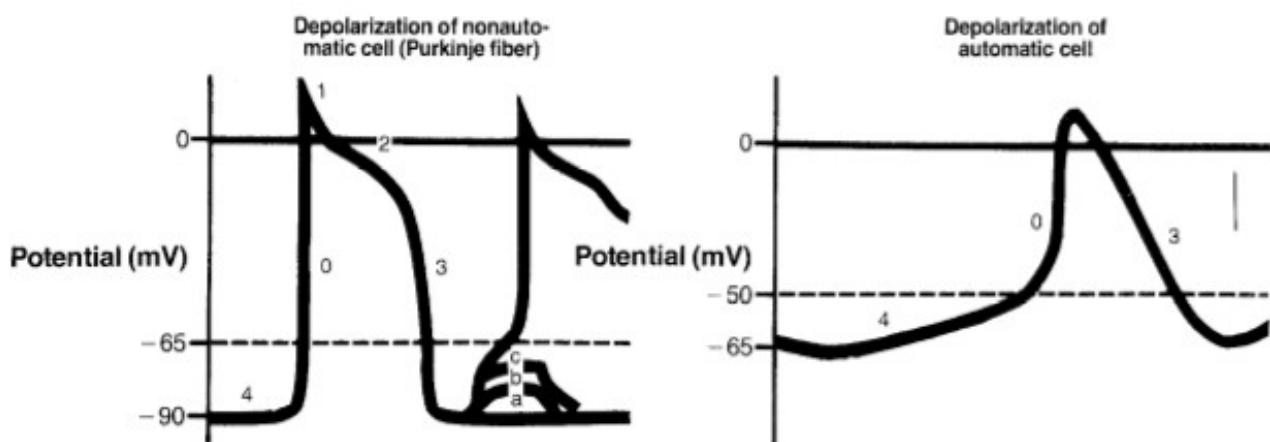


Figure 2 : Potentiels d'action des cellules cardiaques contractiles et des cellules cardiaques auto-excitables [Helfant 1986]

Cette vision des choses (phases du PA) est toutefois simplifiée. La plupart des canaux ioniques conservent probablement une activité mineure pendant d'autres phases du PA. Qui plus est, il existe d'autres canaux ioniques.

Mais en somme, la dépolarisation ventriculaire est permise par un afflux sodique et calcique dans les cellules, tandis que la repolarisation dépend principalement du courant potassique sortant I_{K^+} .

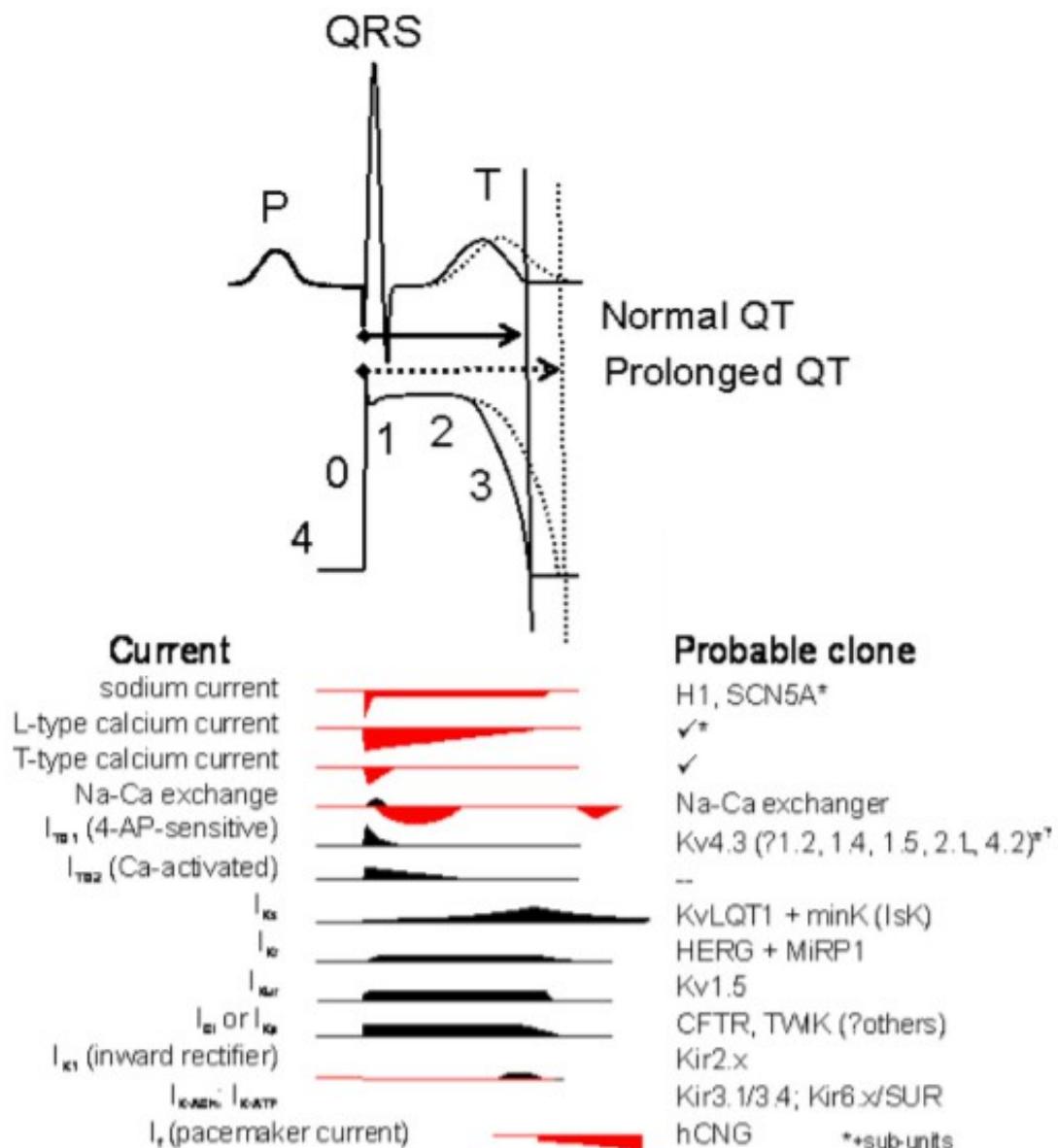


Figure 3 : Courants ioniques impliqués lors des différentes phases du PA des cardiomyocytes, et correspondance ECG [Kannankeril *et al.* 2010]

Sur les tracés schématisant l'activité des différents canaux ioniques au cours d'un cycle cardiaque, les amplitudes représentées ne sont que relatives. Au-dessus de la ligne de base se trouvent les courants dépolarisants, et en dessous les courants repolarisants.

D'autre part, étant donné que les phases 0 et 1 sont très brèves, la durée du PA est essentiellement assujettie aux phases 2 et 3.

Enfin, suivant les couches du myocarde, la durée du PA diffère.

A.2) ECG

A.2.1) TRACÉ CARACTÉRISTIQUE [Meyer 2013 ; Vieweg *et al.* 2009]

L'électrocardiogramme (ECG) est un enregistrement rendant compte de l'activité électrique des cardiomycocytes, générée par les flux ioniques. Il n'est autre que la résultante de tous les PA cardiaques à un instant donné.

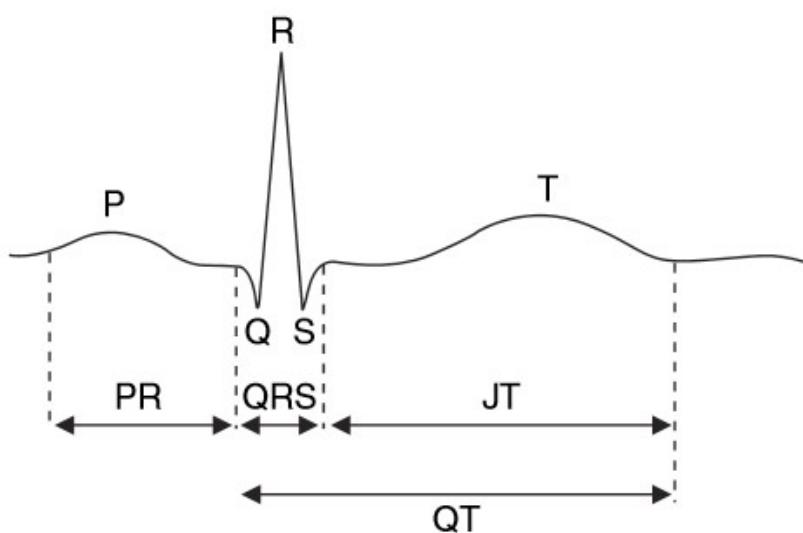


Figure 4 : ECG : tracé caractéristique [Vieweg *et al.* 2009]

onde P: dépolarisation auriculaire

La repolarisation auriculaire n'est, quant à elle, pas visible car elle est masquée par la dépolarisation ventriculaire.

espace PR: rend compte de la conduction auriculo-ventriculaire

onde Q: dépolarisation du septum interventriculaire

complexe QRS: dépolarisation ventriculaire

Sa durée renseigne sur la vitesse de conduction ventriculaire.

segment ST: phase 2 du PA, dite de repolarisation lente ou en plateau

onde T: repolarisation ventriculaire

intervalle QT: systole ventriculaire, c'est à dire dépolarisation et repolarisation des ventricules

La dépolarisation étant très brève, la durée du QT approxime celle de la repolarisation ventriculaire.

A condition que le complexe QRS ne soit pas élargi (> 120 millisecondes), sa prolongation traduit un allongement de la durée de repolarisation ventriculaire. Plus particulièrement, ce sont les phases 2 et/ou 3 du PA qui se prolongent.

L'intervalle QT peut être décomposé en complexe QRS et intervalle JT.

JT = segment isoélectrique ST + onde T

En l'occurrence, pour les torsades de pointes, c'est essentiellement l'allongement de l'intervalle JT qui est problématique.

A.2.2) ONDE T [Abi-Gerges *et al.* 2004 ; Yan *et al.* 1998]

L'onde T est la résultante des courants générés durant la phase 3 du PA, celle de la repolarisation rapide. Sa morphologie dépend des gradients électriques, de part et d'autre de la couche de cellules du myocarde moyen (cellules M). En effet, les diverses cellules cardiaques se repolarisent plus ou moins vite. Par ordre croissant de durée de repolarisation, on retrouve les cellules : épicardiques, endocardiques, M.

Sur un ECG, l'onde T débute lorsque le PA des cellules M se distingue de ceux des cellules épicardiques et endocardiques.

Plus les cellules épicardiques se repolarisent, plus le gradient électrique entre les régions épicardiques et M (DV_{M-Epi}) croît. Cela correspond à la partie ascendante de

l'onde T. Le gradient atteint sa valeur maximale quand l'épicarde est entièrement repolarisé. Le pic de l'onde T marque ainsi la fin de la repolarisation des cellules épicardiques.

D'autre part, lorsque le PA endocardique se sépare de celui des cellules M, un gradient électrique de voltage opposé est généré (DV_{Endo-M}). Ce dernier limite l'amplitude de

l'onde T puis initie la décroissance de l'onde T. Sa valeur maximale est atteinte une fois l'endocarde totalement repolarisé. On peut alors percevoir un petit décrochage de l'onde T, dans sa partie descendante. Puis, au fur et à mesure que les cellules M se repolarisent, ce gradient se réduit .

Lorsque les cellules M achèvent leur repolarisation, il n'y a plus de gradient électrique. La fin de l'onde T correspond donc à la repolarisation complète des cellules M.

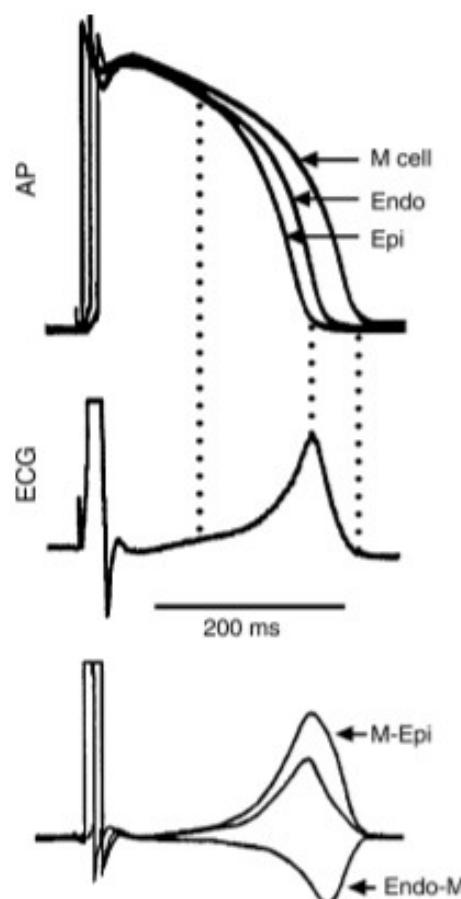


Figure 5 : Gradients électriques responsables de la morphologie de l'onde T [Abi-Gerges *et al.* 2004]

Habituellement, les différences de potentiel, et donc les courants, entre cellules M et épicardiques sont plus importants que ceux entre cellules M et endocardiques. Voilà pourquoi l'onde T est ascendante.

Un crochage de l'onde T, dans sa partie croissante, survient lorsque le gradient DV_{Endo-M} est suffisamment important pour inverser le sens du courant, au travers du mur ventriculaire. Cela peut, par exemple, arriver dans un contexte d'hypokaliémie. L'ascension de l'onde T est interrompue jusqu'à ce que DV_{M-Epi} surpassé à nouveau le gradient opposé.

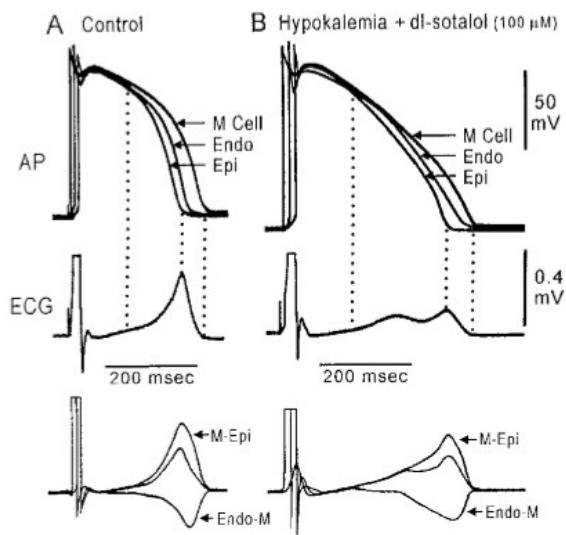


Figure 6 : Interruption de l'onde T dans sa partie ascendante suite à l'administration de sotalol, dans un contexte d'hypokaliémie [Yan *et al.* 1998]

Une onde T est crochetée dans sa phase descendante, lorsque DV_{M-Endo} change brutalement. Cela peut se produire à l'approche de la repolarisation totale de l'endocarde.

Quoi qu'il en soit, des anomalies de la morphologie de l'onde T traduisent des anomalies de la repolarisation ventriculaire. Elles sont donc importantes à prendre en compte.

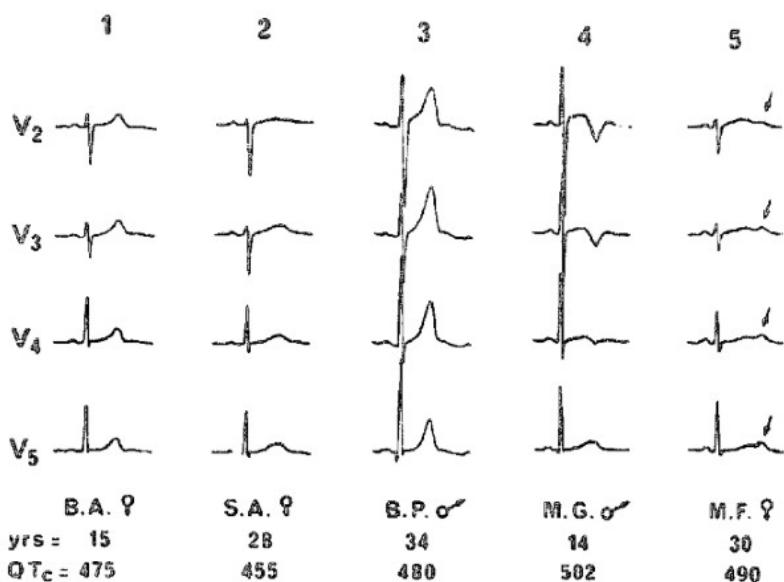


Figure 7 : Exemples d'anomalies morphologiques de l'onde T [Malfatto *et al.* 1994]

(1) ondes T normales (2) ondes T étendues (3) ondes T pointues (4) ondes T diphasiques (la polarité change) (5) ondes T crochetées

A.2.3) ONDE U [Viskin *et al.* 2004 ; Yan *et al.* 1998]

L'onde U est le dernier événement du cycle cardiaque. C'est aussi le plus petit, et il n'est pas toujours discernable. Les praticiens ont encore du mal à décider où prend fin l'onde T et où débute l'onde U.

Sur un ECG, on repère surtout les ondes U au niveau des dérivations V3, V4 et V5. Elles sont plus fréquemment retrouvées en cas de bradycardie ou après une pause sinusale. Il arrive cependant que leur amplitude augmente au décours d'un exercice physique.

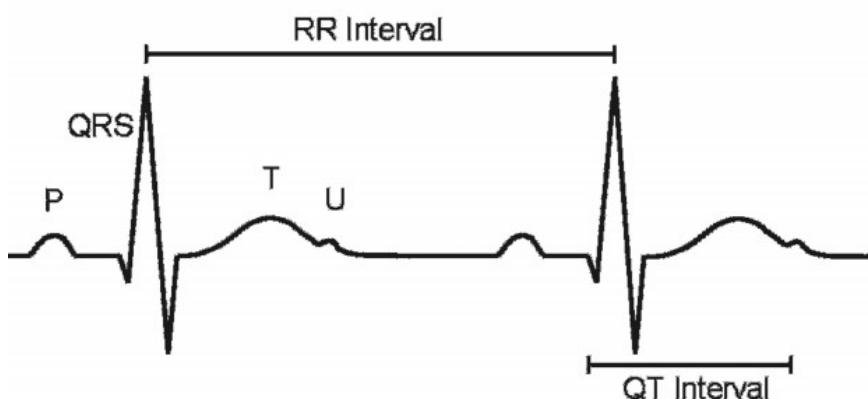


Figure 8 : Onde U : visualisation sur un tracé ECG caractéristique [Johnson *et al.* 2009]

L'une des hypothèses le plus souvent avancée, pour expliquer ce à quoi correspond l'onde U, est qu'elle témoignerait de la repolarisation plus tardive des cellules de Purkinje. Toutefois, étant donné la proéminence que peut parfois prendre l'onde U, alors même que les cellules de Purkinje sont relativement peu nombreuses, cette hypothèse ne convainc pas tout le monde.

Une autre hypothèse suppose que les ondes T et U ne sont en fait qu'une seule et même onde. L'onde T est parfois interrompue. L'onde U ne serait autre que la reprise de l'onde T. Il paraîtrait alors plus exact d'employer les termes T1 et T2, plutôt que T et U. Cette hypothèse semble par ailleurs plus plausible car les cellules M, qui seraient ainsi impliquées, sont plus nombreuses que les cellules de Purkinje, et ces deux types de cellules possèdent des caractéristiques de repolarisation semblables.

D'autre part, l'apparition de dépolarisations précoces, ou plus particulièrement de post-dépolarisations précoces, coïncide avec la présence d'ondes U plus imposantes à l'ECG [Jackman *et al.* 1988]. Ces post-dépolarisations impliquent particulièrement les cellules

M. L'élévation de l'onde U signerait par conséquent un gradient de repolarisation accentué, entre les cellules du myocarde moyen et les cellules à repolarisation plus rapide (épicardiques et endocardiques). Ce gradient fournit le substrat nécessaire au déclenchement et à la continuation de TdP.

Plus l'onde U prend de l'amplitude, plus celle de l'onde T s'amoindrit. Une augmentation du ratio amplitude de l'onde U / amplitude de l'onde T (ratio UTA) est observée juste avant l'initiation de TdP [Gbadebo *et al.* 2002]. Ce ratio peut même devenir ≥ 1 .

Une étude [Jackman *et al.* 1988] a montré que le délai médian d'apparition des ondes U post-pause proéminentes est de 24 heures, avant le début de l'épisode de TdP. Ces ondes U proéminentes pourraient ainsi constituer un signal d'alerte, manquant certes de spécificité mais doté d'une très bonne sensibilité, pour prédire un risque torsadogène accru. D'ailleurs, l'apparition d'ondes U proéminentes semblerait même avoir une meilleure valeur prédictive que la durée du QT, pour pronostiquer un risque pressant de TdP [Viskin *et al.* 2003].

Notons que lors d'une tachycardie, les anomalies des ondes T et U sont plus difficiles à repérer, l'amplitude de l'onde U étant inversement proportionnelle à la durée du cycle cardiaque la précédent. Et dans ces conditions, la présence d'une onde U proéminente se traduira par une prolongation de la partie terminale de l'onde T.

A.3) CELLULES MYOCARDIQUES [Antzelevitch *et al.* 1994 ; Anyukhovsky *et al.* 1999 ; Meyer 2013 ; Viswanathan *et al.* 1999 ; Yan *et al.* 1998]

Le myocarde est composée par la superposition, en couches, de 3 sous-types de cellules : épicardiques, midmyocardiques dites du myocarde moyen (ou cellules M), et endocardiques.

Ces cellules se distinguent entre elles par leurs propriétés électrophysiologiques. Les densités en canaux ioniques varient, ce qui donne lieu à des vitesses de conduction hétérogènes. La repolarisation des cellules épicardiques est la plus rapide. Celle des cellules M est la plus longue. La durée de l'intervalle QT dépend donc, avant tout, de la repolarisation des cellules M.

On retrouve ces dernières au niveau des couches sous-épicardiques des parois ventriculaires libres, et des couches sous-endocardiques profondes du septum. Bien qu'histologiquement semblables aux autres cardiomyocytes, leurs caractéristiques électrophysiologiques se rapprochent davantage de celles des cellules de Purkinje. Comparativement aux cellules épi et endocardiques, les cellules M ont une moindre densité en courant I_{Ks} , un courant sodique tardif I_{Na-L} plus conséquent, et l'échangeur Na/Ca est davantage activé. Tout cela concourt à allonger la durée du PA. En l'occurrence, c'est surtout la phase 3 qui est prolongée : l'onde T est élargie et l'intervalle QT est, par conséquent, plus long. Par ailleurs, l'allongement du PA des cellules M est encore plus marqué à des fréquences cardiaques (FC) lentes.

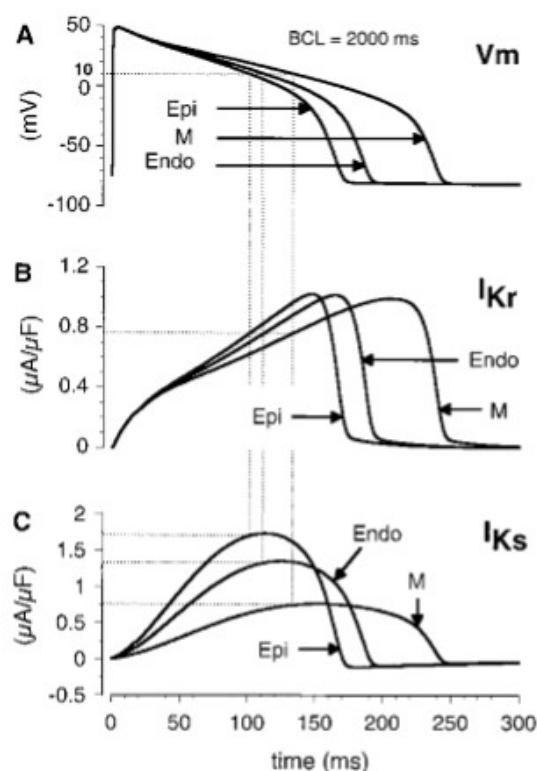


Figure 9 : Hétérogénéité de la durée du PA des cardiomyocytes, résultant d'une disparité de leurs propriétés électrophysiologiques [Viswanathan *et al.* 1999]
Ces enregistrements ont été obtenus à partir de modélisations cellulaires.

	cellules épicardiques	cellules M	cellules endocardiques
blocage de I_{Kr}	$\leftrightarrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\leftrightarrow\uparrow$
blocage de I_{Ks}	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$
blocage de I_{To}	$\leftrightarrow\downarrow$	$\leftrightarrow\downarrow$	\leftrightarrow
activation de I_{Ca-L}	$\leftrightarrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$	$\leftrightarrow\uparrow$
activation de I_{Na-L}	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$

Tableau 1 : Conséquences hétérogènes, du blocage de courants repolarisants ou de l'activation de courants dépolarisants, sur la durée des PA des cardiomyocytes [Haverkamp *et al.* 2000]

Un blocage des courants I_{Kr} ou I_{Na-L} tend à accentuer les différences relatives à la durée du PA.

Quant au blocage de I_{Ks} , il va au contraire les minimiser. En effet, étant donné que les cellules M ont une plus faible densité en courant I_{Ks} , une inhibition de ce courant n'aura qu'un moindre impact sur la durée de leur repolarisation. Mais dans les autres cellules cardiaques, cette inhibition prolonge nettement le PA. Rappelons que les PA des cellules épicardiques et endocardiques sont normalement plus courts que celui des cellules M. In fine, ces PA plus courts vont être plus allongés. Voilà pourquoi l'inhibition de I_{Ks} réduit l'hétérogénéité des durées des PA, existant entre les différents cardiomyocytes.

Par ailleurs, la durée du PA varie non seulement selon le type de cellule myocardique, mais également suivant la région cardiaque (apex ou base, murs antérieur ou postérieur, ventricules droit ou gauche). Par exemple, les cardiomyocytes de la base se repolarisent avant ceux de l'apex. Toutefois, contrairement aux variations de la durée des PA existant entre les différents types de cardiomyocytes, les variations régionales, elles, ne sont que graduelles [Thomsen *et al.* 2006].

Les expérimentations menées sur cellules ou tissus isolés mettent en exergue les propriétés électrophysiologiques intrinsèques des différents cardiomyocytes. Par contre, lorsqu'elles sont effectuées sur cœur intact, les différences entre les 3 types de cellules myocardiques sont moins marquées. Un couplage entre cellules adjacentes existe, grâce aux jonctions communicantes et aux interactions électroniques. Il tend à homogénéiser les durées des PA : les PA les plus longs sont raccourcis, et les PA les

plus courts sont allongés.

Notons qu'une fibrose myocardique peut altérer ce couplage, ce qui laisserait transparaître les différences électrophysiologiques existant originellement. Et en accentuant l'hétérogénéité des durées du PA, cela peut faire le lit d'arythmies.

A.4) COURANT I_{Kr} [Kannankeril *et al.* 2010 ; Mitcheson *et al.* 2000 ;

Nachimuthu *et al.* 2012 ; Roden 2005]

Les canaux ioniques forment des pores, au travers de la membrane des cellules.

Suivant le type de cardiomyocyte et la région cardiaque, l'expression ou le fonctionnement des canaux ioniques diffèrent. Leur fonctionnement est, en partie, régulé par le rythme cardiaque et la balance sympatho-vagale.

Les canaux ioniques cardiaques véhiculant un courant entrant sont dépolarisants. A l'inverse, les canaux véhiculant un courant sortant sont repolarisants. Les bloquer allongerait la repolarisation.

Une prolongation de l'intervalle QT résulte donc de l'augmentation de courants dépolarisants entrants (sodiques et calciques) et/ou de la réduction de courants repolarisants sortants (potassiques).

En théorie, le blocage de n'importe quel courant potassique repolarisant est susceptible d'allonger le QT. Dans les faits, c'est presque toujours l'inhibition de I_{Kr} qui est en cause.

L'inhibition du courant I_{Kr} résulte soit du blocage direct des canaux hERG (c'est ce qu'il se produit dans la majorité des cas), soit d'une réduction de leur expression au niveau membranaire.

Le gène human ether-a-go-go (hERG, ou KCNH2, ou Kv11.1 selon les nomenclatures), code pour la sous-unité α du canal hERG, un canal potassique voltage-dépendant. Ce dernier véhicule le courant I_{Kr} , composante rapide du courant potassique rectifiant retardé. Les canaux potassiques à rectification retardée s'inactivent quand le potentiel

de repos est restauré.

Le canal hERG est formé par l'association, en tétramère, de 4 sous-unités alpha. Ces sous-unités sont elles-mêmes constituées de 6 hélices transmembranaires : S1 à S6. Ce sont plus particulièrement les hélices S5 et S6 qui délimitent le pore central. Pour que les molécules atteignent leur site de liaison, à l'intérieur du canal hERG, il doit être dans sa conformation ouverte.

Des sous-unités bêta, codées par les gènes KCNE1 et KCNE2, peuvent se lier aux sous-unités alpha et moduler le fonctionnement de ce canal.

De par l'absence de deux prolines sur S6, les canaux hERG disposent d'une cavité plus large que celles des autres canaux potassiques. Leurs sites de liaison sont ainsi plus facilement accessibles. Ils peuvent interagir avec des molécules de tailles plus importantes. Qui plus est, les nombreux résidus aromatiques s'y trouvant permettent des affinités avec une grande variété de molécules. Bon nombre de bloqueurs des canaux calciques et sodiques sont d'ailleurs également capables de se fixer à des résidus aromatiques de S6 (Tyr652 et Phe656).

Le courant I_{Kr} peut être inhibé, sans pour autant que les canaux hERG ne soient bloqués.

Les canaux ioniques sont normalement assemblés dans le réticulum endoplasmique, puis transférés jusqu'à la membrane cellulaire. Mais certaines molécules sont capables de réduire le trafic protéique intracellulaire. Moins de canaux fonctionnels parviennent à atteindre la surface cellulaire. Au niveau membranaire, leur expression s'en trouve ainsi réduite. Le courant I_{Kr} se retrouve amoindri.

Drugs/Drug Classes	Direct inhibition of hERG K ⁺ channel.	Inhibition of hERG K ⁺ channel trafficking
Phenothiazines	+	-
Pentamidine	-	+
Geldalamicin	-	+
Ranolazine	+	-
Arsenic Trioxide	-	+
Fluoxetine, Norfluoxetine	+	+
Ketoconazole	+	+
Digitoxin, Ouabain, Digoxin	?	+
Sparfluoxacin,Ciprofloxacin, Ofloxacin	+	-
Amsacrin	+	-
Probuco	-	+
Donepezil	+	+
Tamoxifen, Endoxifen	+	+
Berberine	?	+
Citalopram,Escitalopram, Fluoxetine, Norfluoxetine	+	+
Atazanavir	+	+
Roxitromycin	+	+
Halofantrine,Chloroquine Mefloquine, Desbutyl-lumefantrine, Lumefantrine	+	?

Tableau 2 : Mécanismes d'inhibition des canaux hERG, par diverses molécules [Cubeddu 2016]

Quoi qu'il en soit, l'inhibition de I_{Kr} allonge le QT.

D'une part, la phase 3 du PA, celle de la repolarisation rapide, est prolongée. D'autre part, le ralentissement de cette repolarisation fait que le voltage des membranes cellulaires reste plus longtemps élevé. Des courants dépolarisants voltage-dépendants peuvent se réactiver et allonger encore davantage le QT. L'apparition de dépolarisations précoces est ainsi facilitée. Mais nous développerons cela ultérieurement.

L'inhibition de I_{Kr} accentue également l'hétérogénéité des durées de repolarisation, entre les différents cardiomyocytes. Rappelons que la densité de ce courant varie suivant le type de cardiomyocytes.

L'allongement du QT, associé à une dispersion de la repolarisation plus importante, sont des conditions optimales pour le développement de réentrées.

B) TORSADES DE POINTES [e-cardiogram.com]

B.1) TACHYCARDIE VENTRICULAIRE POLYMORPHE [Jackman *et al.* 1988 ; Locati *et al.* 1995 ; Meyer 2013 ; Shah 2005]

Les Torsades de pointes (TdP) constituent une tachycardie ventriculaire (TV) polymorphe ; "polymorphe" car l'aspect des complexes QRS n'est pas uniforme.

Même si dans les années 1920, des syncopes au décours d'un traitement par quinidine avaient déjà été observées, ce n'est qu'en 1966 qu'elles ont été décrites pour la première fois par Dessertenne, un spécialiste français de l'électrophysiologie. L'expression "torsade de pointes" fait référence aux pointes des complexes QRS, dont la polarité change tous les 5 à 10 cycles cardiaques. Ils semblent tournoyer autour de la ligne isoélectrique.

On peut alors considérer qu'un épisode de TdP doit perdurer pendant au moins 5 cycles cardiaques. C'est le minimum pour observer des complexes QRS torsader.

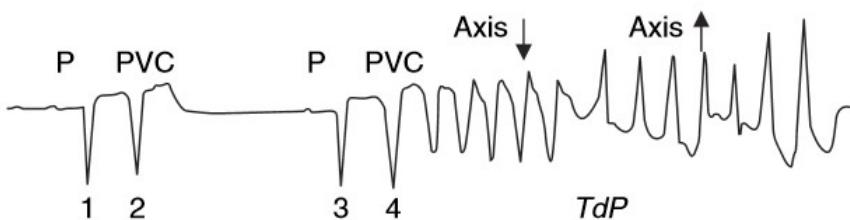


Figure 10 : Torsades des complexes QRS [Vieweg *et al.* 2009]

PVC = contraction ventriculaire prématuée, également appelée extrasystole ventriculaire

Néanmoins, tous les scientifiques ne parviennent à s'accorder sur certains points.

Pour certains, des QRS torsadant autour de la ligne isoélectrique ne signent pas forcément des TdP. De même, lors de très brefs épisodes de TdP, les torsades de QRS peuvent ne pas être visualisables.

Ils estiment par contre que toute tachycardie ventriculaire précédée d'intervalles QT allongés, d'une pause dans le rythme cardiaque puis d'une onde U proéminente, constitue un épisode de TdP.

Ainsi les TV polymorphes, d'aspect comparable aux TdP, ne seront, par exemple, pas considérées comme telles si elles ne sont pas précédées d'intervalles QT allongés.

En bref, les TdP désignent une tachycardie ventriculaire polymorphe, apparaissant dans

un contexte de QT long.

La majorité des patients développant des TdP présentent de brefs épisodes, relativement bien tolérés. La rémission est spontanée.

La FC dépasse les 150 battements par minute (bpm), et peut même atteindre les 250 bpm, ce qui reste malgré tout moins rapide que lors d'une fibrillation ventriculaire.

Des palpitations peuvent être ressenties. Si l'épisode est suffisamment long pour impacter transitoirement la perfusion cérébrale, des manifestations telles que des vertiges, des convulsions, ou encore une syncope sont possibles. On peut aussi retrouver une baisse de la pression artérielle, le pompage par le cœur n'étant pas assez efficace.

Un épisode de TdP qui se prolonge (> 30 secondes) ou qui est associé à une FC particulièrement rapide peut dégénérer en fibrillation ventriculaire. Cela concerne 15 à 20 % des cas de TdP [Yap *et al.* 2003]. L'issue est alors souvent fatale. En effet, sans défibrillation, une fibrillation ventriculaire conduit inéluctablement à la mort par arrêt cardiaque. C'est ce qui fait que la mortalité des TdP est estimée entre 10 et 17 % [Shah *et al.* 2005].

A noter, dès lors qu'un épisode de TdP est soutenu voire qu'il dégénère en fibrillation ventriculaire, les récurrences sont fréquentes et extrêmement dangereuses.

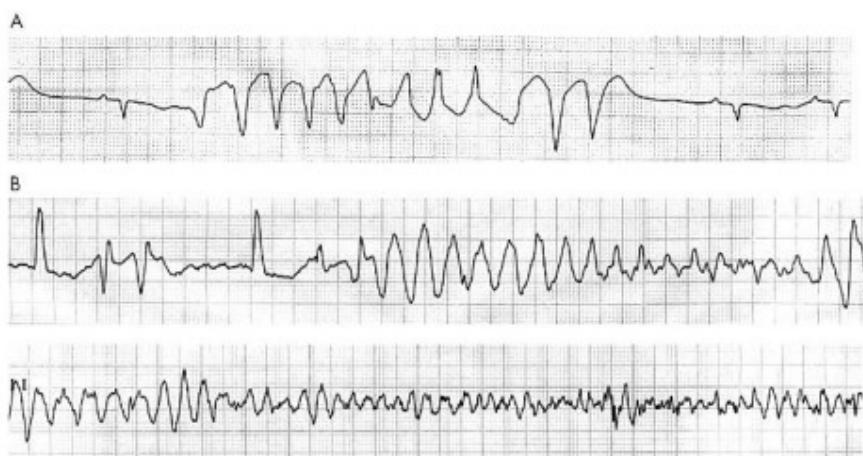


Figure 11 : Exemples de torsades de pointes [Yap *et al.* 2003]

Le tracé A montre un épisode de TdP dont la résolution est spontanée, tandis que le tracé B représente des TdP dégénérant en fibrillation ventriculaire.

B.2) INCIDENCE

Les TdP sont un symptôme caractéristique du syndrome du QT long (LQTS), qu'il soit congénital ou acquis.

Dans la population générale, l'incidence annuelle des TdP est estimée à 4 pour 100 000 individus [Cubeddu 2016]. Elle sera logiquement plus élevée parmi les groupes de sujets prédisposés (LQTS congénital, cardiopathie, ...).

Une étude rétrospective s'est intéressée aux cas de TdP recensés dans 4 centres hospitaliers français [Molokhia *et al.* 2008]. Les dossiers médicaux de tous les patients hospitalisés entre janvier 1999 et janvier 2005 ont été examinés. Ceux en lien avec une ischémie cardiaque ont été exclus. Le nombre de cas comptabilisés a ensuite été rapporté au bassin de population desservi.

L'incidence annuelle des TdP, diagnostiquées et non fatales, a ainsi été évaluée à 10,9/1 000 000. Le taux obtenu est comparable à celui retrouvé par le centre de pharmacovigilance suédois : 40/1 000 000. Ce dernier était un peu plus élevé car il incluait les cas à issue fatale.

Il est également ressorti de cette étude, qu'en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente, une iatrogénie médicamenteuse était présente dans 98 % des cas.

Les TdP induites par les médicaments constituent généralement un effet indésirable rare voire exceptionnel. Toutefois, suivant la molécule impliquée, leur incidence peut aller jusqu'à 9 % [Meyer 2013 ; Schwartz *et al.* 2016].

Près de la moitié des TdP se produiraient dans les 4 jours suivant l'initiation du médicament mis en cause [Jackman *et al.* 1988]. Pour ce qui est des épisodes survenant après plusieurs mois de traitement, des facteurs de risque additionnels sont généralement apparus.

D'autre part, le fait que les TdP les plus à même d'être documentées soient celles se produisant de manière récurrente, chez des patients à la symptomatologie prononcée, constitue un biais relatif aux publications [Viskin *et al.* 1996].

Les TdP faisant suite à un LQTS acquis sont particulièrement peu documentées car elles se produisent, somme toute, de manière sporadique. Qui plus est, la plupart du temps,

elles se déroulent hors du milieu hospitalier [Sarganas *et al.* 2014]. Cela complique encore davantage leur détection, surtout que certains de ces cas connaissent très probablement une issue fatale.

A ce propos, la Classification Internationale des Maladies (CIM), notamment utilisée dans les registres médicaux pour codifier et enregistrer les différentes causes de morbidité et de mortalité, ne comporte aucune catégorie dédiée aux TdP et autres manifestations possibles de LQTS. C'est ainsi que tout ce qui s'apparente à un LQTS se trouve rapporté dans les items "tachycardie ventriculaire", "fibrillation ventriculaire" ou encore "mort subite d'origine cardiaque".

B.3) MÉCANISMES IMPLIQUÉS

B.3.1) POST-DÉPOLARISATIONS PRÉCOCES (EAD) [El-Sherif *et al.*

1989 ; Jackman *et al.* 1988 ; Pezhouman *et al.* 2015 ; Roden 2016 ; Verduyn *et al.* 1997 ; Viskin *et al.* 2004 ; Viswanathan *et al.* 2000]

Les post-dépolarisations précoces ou "early after depolarizations" (EAD) sont impliquées dans la genèse de tachycardies ventriculaires, et en particulier des TdP.

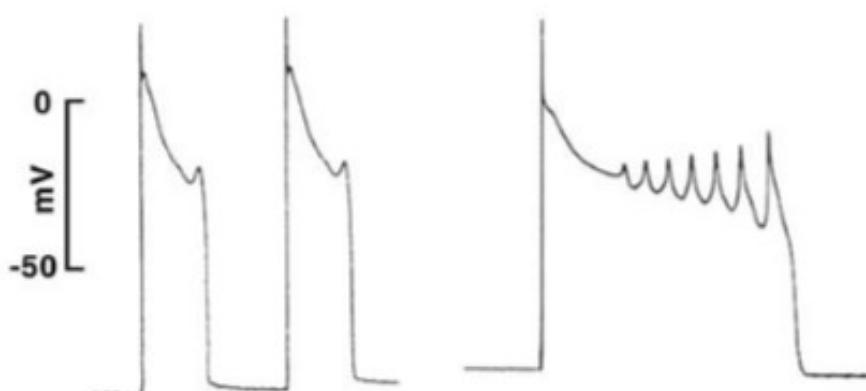


Figure 12 : Potentiel d'action s'accompagnant d'EAD [Gupta *et al.* 2007]

Sur l'enregistrement de droite, on retrouve des EAD isolées tandis que l'enregistrement de gauche montre une succession d'EAD.

Une EAD se manifeste sous forme d'un court plateau, ou d'une oscillation de polarité moins négative. C'est une interruption électrique de la repolarisation, survenant pendant la phase de plateau et/ou la phase 3 du PA. Elle est à différencier des post-dépolarisations tardives ou "delayed after depolarizations", qui se déroulent une fois la repolarisation ventriculaire achevée.

Elle est, la plupart du temps, suivie d'un retour au potentiel de repos. Toutefois, si l'amplitude de cette dépolarisation est suffisamment importante et qu'elle atteint un potentiel seuil, elle va déclencher une contraction ventriculaire prématuée. Cette dernière peut être isolée. Elle peut également être régulièrement alternée avec un battement sinusal, voire s'enchaîner pour former des salves, des épisodes, ... Les EAD catalysent les tachycardies ventriculaires.

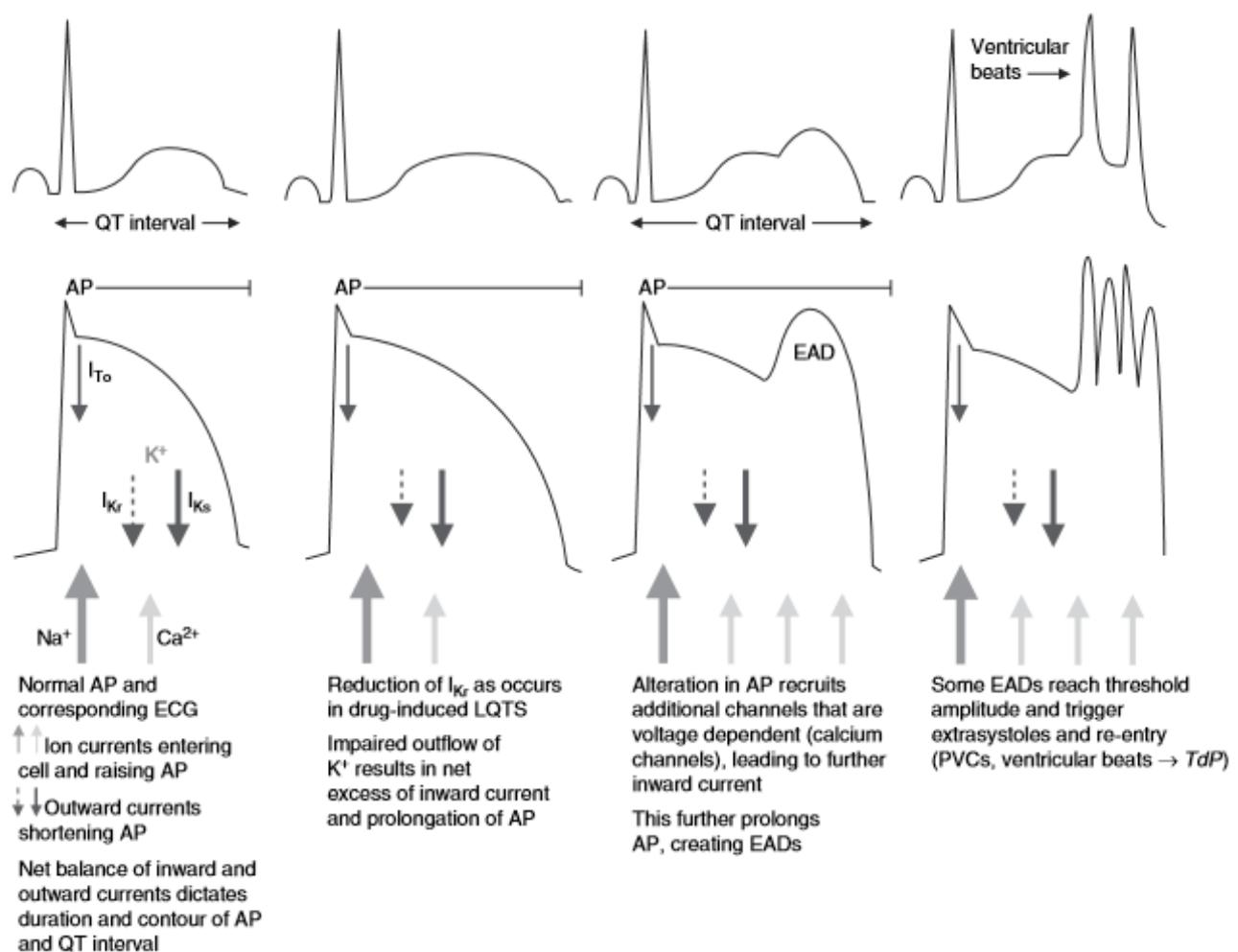


Figure 13 : Tracés ECG, et des PA correspondants, mettant en évidence le développement d'EAD [Vieweg *et al.* 2009]

AP = potentiel d'action, PVC = contraction ventriculaire prématuée

Le mécanisme des EAD n'a pas encore été totalement élucidé, mais il est certain qu'elles n'apparaissent que dans un contexte où le PA est allongé. Et plus particulièrement, elles requièrent un courant I_{Ca-L} renforcé ou une surcharge calcique intracellulaire.

En somme, cela se produit lorsque les courants entrants dépolarisants surpassent les courants sortants repolarisants. Si les courants potassiques sont inhibés, et/ou que le courant sodique tardif I_{Na-L} se prolonge, cela laisse le temps aux canaux calciques voltage-dépendants de se réactiver. Une activation de l'échangeur Na/Ca peut aussi se produire, avec élévation de $[Ca^{2+}]_{intracellulaire}$ [Haverkamp *et al.* 2000].

Les canaux calciques voltage-dépendants de type L, également appelés récepteurs de la dihydropyridine, véhiculent le courant entrant I_{Ca-L} .

Il faut savoir que la quantité de Ca^{2+} arrivant dans les cardiomyocytes est insuffisante pour permettre leur contraction. En revanche, ces ions vont activer le récepteur calcique du réticulum sarcoplasmique (ou récepteur de la ryanodine de type 2), et induire une libération massive de Ca^{2+} . C'est ce que l'on nomme la "libération de calcium induite par le calcium". La contraction des cardiomyocytes pourra alors se faire [Zhao *et al.* 2015].

Or, comme déjà évoqué, le ralentissement de la repolarisation rend possible la réactivation de ces canaux calciques. L'élévation du Ca^{2+} intracellulaire ainsi induite va aussi entraîner un recrutement supplémentaire de Ca^{2+} , notamment via l'activation de protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline dépendantes (CaMKII). Ces dernières favorisent, là encore, la contraction des cardiomyocytes. Et surtout, elles permettent la phosphorylation des canaux calciques et sodiques, ce qui ne fait que renforcer les courants dépolarisants I_{Ca-L} et I_{Na} tardif. De plus, un rétrocontrôle positif entretient l'activation des protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline dépendantes. Tout est là pour que des EAD se développent.

Il a d'ailleurs été observé que les inhibiteurs de CaMKII préviennent l'apparition d'EAD. Et les anti-calciques mettent fin aux EAD [Anderson *et al.* 1998]. Autre possibilité pour couper court aux EAD : inhiber I_{Na} tardif.

NB : des taux élevés de CAMKII activées peuvent être retrouvés en cas d'insuffisance cardiaque chronique ou autre pathologie cardiaque, en cas d'hypokaliémie même modérée, et en cas d'exercice physique.

En plus de n'apparaître que dans un contexte de PA allongé, les EAD sont bradycardie-dépendantes. Cela est en lien avec le fait qu'elles se développent essentiellement au niveau des cellules M (et des cellules de Purkinje). La bradycardie va accentuer les différences électrophysiologiques existant entre ces cellules et les autres cardiomyocytes. Si dans le même temps, I_{Kr} est réduit ou I_{Na-L} augmenté, la propension des cellules M à développer des EAD est grande. Pour ce qui est de $I_{Ks'}$ son inhibition doit être plus importante pour que des EAD apparaissent [Viswanathan *et al.* 2000].

Sur un ECG, la présence d'EAD est repérable à la présence d'ondes U plus imposantes. Il existe une corrélation positive entre l'amplitude des EAD et celle des ondes U [El-Sherif *et al.* 1989]. En outre, plus le cycle cardiaque précédent est long, plus leur amplitude est élevée [Jackman *et al.* 1988].

B.3.2) EXTRASYSTOLES VENTRICULAIRES (ESV) [El-Sherif *et al.*

1989 ; Jackman *et al.* 1988 ; Meyer 2013 ; Roden *et al.* 1986]

Jusqu'à 98 % des TdP [Locati *et al.* 1995] seraient précédées d'une séquence caractéristique : enchaînement de cycles cardiaques court-long-court.

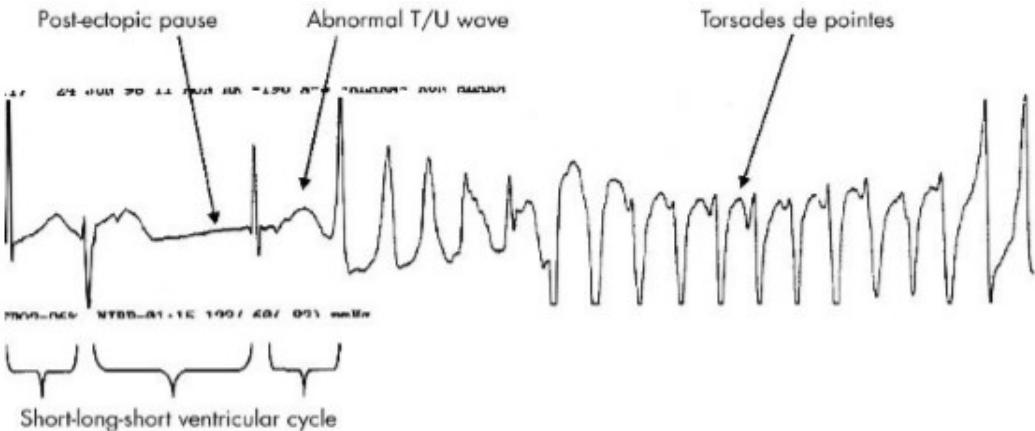


Figure 14 : Enchaînement caractéristique de cycles court-long-court, immédiatement suivi d'un épisode de torsades de pointes [Yap *et al.* 2003]

Le premier cycle est court car tronqué, le plus souvent par une contraction ventriculaire prématuée (autrement appelée extrasystole ventriculaire ou ESV). Cette dernière peut résulter d'une EAD.

Il est suivi d'une pause post-extrasystolique, dite compensatoire. C'est un cycle long.

La pause s'étant accompagnée d'une diastole prolongée, le battement sinusal subséquent présente une repolarisation également prolongée. A l'ECG, on observe un allongement du QT et une augmentation de l'amplitude de l'onde U. Et rappelons que l'onde U n'est autre que la représentation électrocardiographique d'une EAD. Or, si l'EAD est suffisamment importante, elle déclenche une dépolarisation précoce de la membrane cellulaire. Ainsi, une ESV risque à nouveau d'être générée, de venir interrompre l'onde U et de raccourcir ce cycle cardiaque.

Il se crée ainsi une alternance auto-entretenue de cycles courts et longs.

On parle de bigéminisme ventriculaire. Cette arythmie est relativement stable [Locati *et al.* 1995].

Cependant, cette stabilité relative à des limites.

Plus le rythme cardiaque juste avant la pause compensatoire est soutenu, plus l'amplitude de l'onde U post-pause est importante.

De même, plus la pause est longue, plus l'onde U post-pause est ample.

Et il existe une corrélation positive entre le rythme cardiaque pré-pause, l'amplitude de l'onde U post-pause, le rythme et la durée de la tachycardie générée. Il a d'ailleurs été observé que plus les cycles courts deviennent courts et les cycles longs deviennent longs, plus l'arythmie qui en découle est sévère. Il peut alors s'agir de TdP.

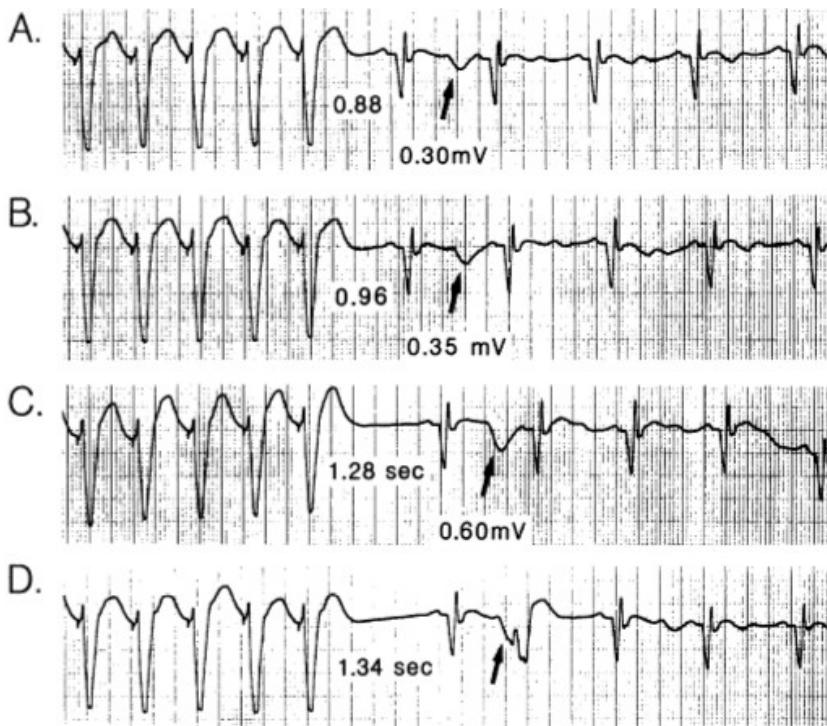


Figure 15 : Pauses post-extrasystoliques et ondes U subséquentes chez un sujet ayant reçu de la quinidine [Jackman *et al.* 1988]

Les ondes U post-pauses sont indiquées au moyen des flèches noires. On observe que plus la pause post-extrasystolique est longue, plus l'onde U du cycle cardiaque suivant est ample.

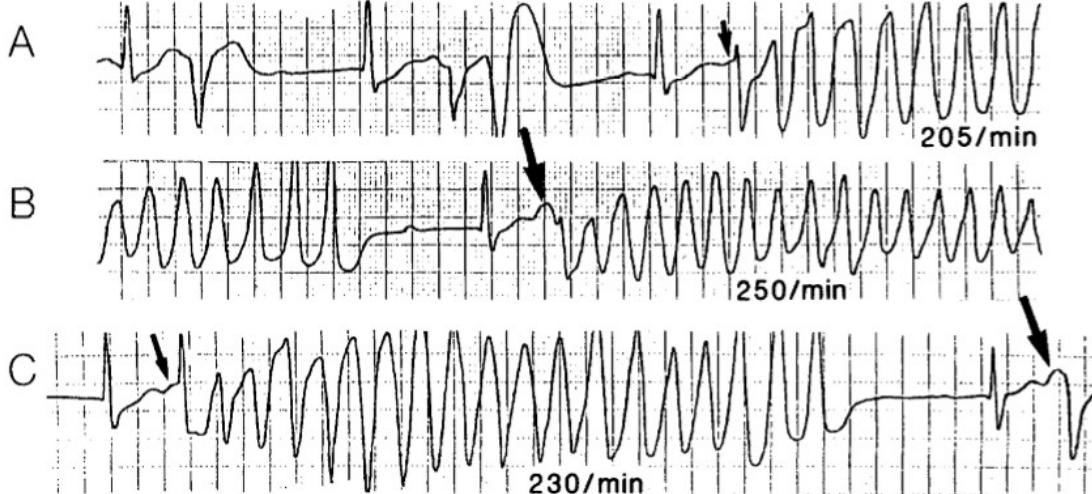


Figure 16 : Ondes U post-pauses chez un sujet ayant reçu de la quinidine [Jackman *et al.* 1988]

Les ondes U post-pauses sont indiquées au moyen des flèches noires. Plus ces ondes sont amples, plus le rythme de l'arythmie qui s'en suit est soutenu.

En somme, un bigéminisme, accompagné d'ondes U proéminentes, précède l'apparition des TdP.

B.3.3) RÉENTRÉES [El-Sherif *et al.* 199 ; Helfant 1986 ; Jackman *et al.* 1988 ; Meyer 2013 ; Roden 2008]

Les TdP sont la conséquence de phénomènes de réentrée, apparus dans un contexte où la dispersion des périodes réfractaires est augmentée. Les réentrées entretiennent par ailleurs les TdP.

Procédons à quelques explications.

Une réentrée correspond à la réexcitation de cellules, tout juste sorties de leur période réfractaire absolue (PRA).

La PRA s'étend de la phase 0 à la fin de la phase 3 du PA. Toute stimulation, quelle qu'en soit son intensité, est alors ignorée.

Elle est suivie d'une période réfractaire relative. La réactivation des canaux ioniques débute. Si elle est interrompue par un stimulus électrique, des anomalies de conduction peuvent se créer et les cellules cardiaques risqueraient de se désynchroniser. C'est donc une période de vulnérabilité accrue aux arythmies.

Suivant le type de cardiomyocytes et les régions cardiaques, la repolarisation n'en est pas au même stade d'achèvement. C'est ce qu'on appelle la "dispersion de la repolarisation". Et elle a pour corollaire une dispersion des périodes réfractaires. Une hétérogénéité des périodes réfractaires est donc normale. Mais dès lors qu'elle s'accentie, le risque de désynchronisation cardiaque augmente.

Dans un contexte d'hétérogénéité accrue de la repolarisation, un battement ectopique, une conduction ralentie voire la présence d'un bloc unidirectionnel sont propices aux réentrées et TdP.

Lors d'un bloc de conduction unidirectionnel, une impulsion électrique est bloquée dans une branche du circuit (par exemple, parce que la PRA s'y poursuit). L'impulsion va alors progresser via un autre chemin et le dépolariser. Puis, de manière rétrograde, elle pourra traverser la zone initialement bloquée, qui est sortie de sa PRA et qui est désormais excitable. L'influx revient à son point d'origine. La dépolarisation s'effectue donc de manière décalée. Les cellules cardiaques sont désynchronisées. C'est une porte ouverte aux arythmies.

A l'ECG, l'aspect torsadé des TdP résulterait justement de circuits de réentrée, avec une conduction rétrograde pour pouvoir dépolariser les cellules M qui étaient précédemment dans leur PRA, suivie d'une conduction à nouveau antérograde [Antzelevitch *et al.* 1994].

En résumé, l'apparition de TdP nécessite prolongation du QT **ET** accentuation de sa dispersion. Et plus la dispersion de la repolarisation est prononcée, plus il y a de chances que des EAD se produisent, qu'elles soient suivies d'extrasystoles ventriculaires associées à des réentrées, et que des TdP apparaissent.

En annexe est inclus un schéma récapitulant les différents mécanismes impliqués dans le développement de TdP.

B.4) CIRCONSTANCES DE SURVENUE

B.4.1) QT ALLONGÉ [Hondeghehem *et al.* 2001 ; Meyer 2013]

Les TdP sont toujours précédées d'un allongement de l'intervalle QT. Le plus souvent, sa durée est alors comprise entre 600 et 649 ms (millisecondes) [Vieweg *et al.* 2009].

Rappelons que l'intervalle QT correspond à la durée allant du début de la dépolarisation ventriculaire jusqu'à la fin de la repolarisation. Comme déjà énoncé, son allongement résulte d'une augmentation des courants entrants dépolarisants (sodiques et calciques) et/ou d'une réduction des courants sortants repolarisants (essentiellement potassiques).

Toutefois, une simple prolongation de l'intervalle QT est en soit insuffisante pour générer des TdP. Elle ne devient proarythmique qu'en étant associée à une dispersion de la repolarisation accrue.

Si la prolongation du PA se fait de manière uniforme, pour toutes les cellules du myocarde, l'arythmogénicité n'est point augmentée (ex : amiodarone). Elle s'avère même, au contraire, antiarythmique.

Évaluer la dispersion de la repolarisation est donc crucial.

B.4.2) DISPERSION DE LA REPOLARISATION ACCRUE [Viswanathan et al. 2000]

Suivant le type de cellule myocardique, l'expression des canaux ioniques diffère. Cela donne lieu à des vitesses de conduction variables, et la repolarisation des ventricules est effectuée plus ou moins rapidement. On parle de dispersion transmurale de la repolarisation (DTR). Une hétérogénéité de la repolarisation ventriculaire est ainsi tout à fait normale.

C'est son accentuation qui s'avère problématique, puisqu'elle favorise le développement d'EAD [Van Der Linde et al. 2010].

Inversement, lorsqu'elle est réduite, les EAD ont du mal à se propager [Shah et al. 2005]. Ce cas de figure se produit quand une prolongation du PA touche les cellules épicardiques ou endocardiques, et/ou quand la durée du PA des cellules M est abrégée.

Une augmentation de la DTR, entre cellules myocardiques voisines, peut par ailleurs entraver la conduction. Des blocs de conduction peuvent même se créer [El-Sherif et al. 1999]. La désynchronisation des périodes réfractaires laisse ensuite le champ libre aux phénomènes de réentrée.

B.4.3) ÉLÉMENT DÉCLENCHEUR [Jackman et al. 1988 ; Zeltser et al. 2003]

Une pause dans le rythme cardiaque accentue la dispersion de la repolarisation. Elle potentialise, par la même occasion, l'élévation de l'onde U du cycle cardiaque subséquent, et donc l'apparition d'EAD.

C'est pourquoi des TdP doivent être évoquées devant toute tachycardie ventriculaire précédée de pauses dans le rythme cardiaque.

Lorsqu'un épisode de TdP n'est pas précédé d'une pause ou d'une bradycardie, on estime qu'il est au contraire déclenché par une stimulation adrénnergique. Cette dernière est bien spécifique à chaque individu : exercice physique, stress émotionnel,

alarme de réveil, ...

Les TdP se déclenchaient suite à une augmentation des courants dépolarisants, dans un contexte où les courants repolarisants sont déjà diminués.

Le recours aux β -bloquants s'avère efficace pour réduire l'amplitude des ondes U et stopper l'arythmie. Ces ondes U justement, à la différence de ce qu'il se passe lors de TdP pause-dépendantes, n'apparaissent que quelques secondes avant le début de la tachycardie ventriculaire. Qui plus est, on les retrouve alors même que le rythme sinusal est régulier. Étant accentuées lors d'une stimulation nerveuse sympathique, faire passer un test d'effort aide à poser le diagnostic de certains LQTS congénitaux.

Une revue de la littérature [Viskin *et al.* 2000], relative aux TdP se déroulant dans un contexte de LQTS congénital, a montré que les 3/4 de ces arythmies étaient pauses-dépendantes. Pour être considérées comme telles, il fallait qu'une pause précède immédiatement le cycle cardiaque interrompu par le déclenchement de TdP. Cette pause correspond à un cycle cardiaque plus long d'au moins 40 ms, comparativement au cycle précédent. La valeur de 40 ms a ici été retenue, car c'était le plus petit écart mesurable avec une bonne reproductibilité. 82 % de ces pauses étaient même allongées d'au moins 100 ms. Il s'agissait principalement de pauses post-extrasystoliques.

A signaler que chez les moins de 3 ans, qui présentent donc des formes plus précoce et plus sévères de LQTS, les TdP n'étaient pas pause-dépendantes. Une tachycardie est parfois suivie d'une brutale décélération du rythme cardiaque [Viskin *et al.* 2000]. On observe alors une prise d'amplitude des ondes U, et les conditions sont favorables à la survenue d'ESV. C'est typiquement dans un tel contexte que se développent les TdP chez les moins de 3 ans.

En cas de LQTS acquis, les TdP apparaissent la plupart du temps dans un contexte de bradycardie (relative ou absolue) ou après une pause (généralement post-extrasystolique). A l'inverse, dans le cadre d'un LQTS congénital, les TdP font souvent suite à une stimulation sympathique.

Les LQTS acquis sont ainsi souvent qualifiés de pause-dépendants, tandis que les LQTS congénitaux sont dits adrénnergique-dépendants.

Cette catégorisation est toutefois trop simpliste et inexacte. Une majorité (près des 3/4)

des cas documentés de TdP, associés à des LQTS congénitaux, sont en l'occurrence pause-dépendants [Viskin *et al.* 1998]. Cela ne les empêche pas pour autant d'être initialement induits par un stress. Les termes "pause-dépendants" et "adrénergique-dépendants" ne sont en réalité pas mutuellement exclusifs. En revanche, il est vrai qu'une stimulation adrénaline ne semble impacter négativement que certains LQTS congénitaux, et non les LQTS acquis.

B.5) TRAITEMENT [Faculté de médecine Montpellier-Nîmes , 2006 ; Jackman *et al.* 1988 ; Nachimuthu *et al.* 2012 ; SAU Cochin – Hôtel Dieu , 2009 ; Tisadle 2016 ; Viskin *et al.* 2003]

Certains signes électrocardiographiques sont particulièrement alarmants :

- QT > 500 ms
- aberrations morphologiques des ondes T et U, surtout si elles sont plus marquées après un cycle cardiaque long
- instabilité de l'intervalle QT, lors de battements cardiaques consécutifs
- fréquentes contractions ventriculaires prématurées (ESV)
- survenue d'un bref épisode de tachycardie ventriculaire

Ils nécessitent une prompte prise en charge.

Traitemen curatif de TdP imminentes :

En première intention, on a recours à l'administration IV de magnésium et ce, même si la magnésémie est normale.

On effectue d'abord un bolus de 2 g de sulfate de magnésium heptahydraté (soit 8 mmol de magnésium-élément) pendant 1 à 2 minutes. Si nécessaire, on peut répéter cela une ou deux fois, en respectant un intervalle de 5-15 minutes. Prendre le relais par une perfusion est également une option possible : 2 à 4 mg / minute de sulfate de magnésium heptahydraté (soit 0,008 à 0,016 mmol de magnésium-élément / minute). Il est recommandé de ne pas excéder 10 g de sulfate de magnésium heptahydraté sur 24 heures. Par ailleurs, pour les patients en insuffisance rénale, il convient d'ajuster les doses perfusées.

Une magnésémie élevée est associée à une diminution des courants calciques. L'amplitude des EAD s'en voit ainsi réduite, et cela prévient la survenue de nouveaux battements ectopiques.

Une supplémentation en potassium est également indiquée afin d'atteindre une kaliémie d'au moins 4 mmol/L. L'augmentation de la kaliémie s'accompagne d'un renforcement de l'efflux potassique, via les canaux hERG. Cette accentuation de I_{Kr} permet d'accélérer la repolarisation ventriculaire.

Il est possible de procéder à l'administration de potassium avant même de connaître la kaliémie, à moins que le patient ne soit possiblement en hyperkaliémie (insuffisance rénale, oligo-anurie, ...).

Le chlorure de potassium (KCl) en intraveineuse (IV) est réservé aux situations d'urgence. Il peut être employé lorsque la kaliémie est inférieure à 3 mmol/L. Une prompte correction est alors nécessaire. Il convient néanmoins de rester extrêmement prudent, car une administration trop rapide est responsable d'arrêts cardiaques. La vitesse de perfusion ne devrait pas excéder les 1 g/h. Dans certaines situations, il est quand même possible d'aller jusqu'à 3 g/h.

Dans tous les cas, l'apport ne doit pas dépasser les 12 g/24h et se fait sous surveillance clinique, électrocardiographique et biologique. Le danger étant d'engendrer une hyperkaliémie.

1 g de KCl correspond à 13,4 mmol de K^+ .

Pour stopper les tachycardies en lien avec un rythme bigéminé, il faut éliminer les pauses sinusales. Au moyen d'une sonde d'entraînement électro-systolique, une accélération de la FC est effectuée. L'intervalle QT se raccourcit, et sa dispersion se réduit. Il y a moins d'EAD.

Dans un contexte de bradycardie, une alternative pour accélérer la FC, en attendant la mise en place d'une sonde de stimulation temporaire, est le recours à l'isoprénaline (Isuprel). 1 mg, dilué dans 100 mL de solution saline et administré à un rythme de 0,5 à 5 µg/min, permet d'abolir ESV et autres battements ectopiques [Viskin *et al.* 1999]. En revanche, cet agoniste β -adrénergique est contre-indiqué dans certains LQTS congénitaux ; l'allongement et la dispersion de la repolarisation pouvant être potentialisés par une stimulation sympathique. Il est également à utiliser avec

précaution en cas de pathologie cardiaque, et particulièrement en cas de coronaropathie, car il peut favoriser une ischémie.

Dose (adult)	Notes
Magnesium sulphate Adults 2 g* (8 mmol) Children 25–50 mg kg ⁻¹ * (0.1–0.2 mmol kg ⁻¹) to maximum of 2 g.	Give as i.v. infusion over 10–15 min Measure plasma magnesium after administration Repeated doses may be needed
Isoproterenol Adults 0.5–5 µg min ⁻¹ Children 0.1–1.0 µg kg ⁻¹ min ⁻¹	Give as continuous i.v.infusion An initial bolus of 20–60 µg may be used in adults (0.3–1 µg kg ⁻¹ in children) Titrate infusion rate to heart rate of 90–110 beats min ⁻¹ . Higher heart rates may be used if TdP recurs.

*Magnesium sulphate heptahydrate.

Tableau 3 : Doses de magnésium et d'isoprénaline préconisées dans le traitement des torsades de pointes [Thomas *et al.* 2015]

NB : Il s'agit là de recommandations britanniques. Elles peuvent donc différer des autres schémas posologiques retrouvés.

Bien entendu, si les TdP venaient à dégénérer en fibrillation ventriculaire, une défibrillation (en mode asynchrone) serait indispensable, pour tenter de resynchroniser l'activité électrique des fibres musculaires ventriculaires. Et plus globalement, une défibrillation peut être tentée chez les patients en instabilité hémodynamique : FC > 150 bpm, pression artérielle systolique < 90 mmHg, troubles de la conscience, ... [Tisdale 2016].

Si les épisodes de TdP se déclenchent suite à un stress, une sédation peut se justifier [Viskin *et al.* 2003].

La pose d'un pacemaker est recommandée, entre autres chez les patients souffrant de bradycardie chronique [Nachimuthu *et al.* 2012] : maladie de l'oreillette, bloc auriculo-ventriculaire, ... Le recours à un pacemaker ou à un défibrillateur automatique implantable (DAI) est également recommandé lorsque certains médicaments à risque ne peuvent être interrompus. Par contre, en cas de LQTS adrénergique-dépendant, le DAI n'apparaît pas comme une alternative thérapeutique de choix. Et pour cause, les chocs électriques pourraient entretenir les épisodes de TdP [Viskin *et al.* 1998].

Si un médicament est soupçonné d'être impliqué dans le déclenchement d'un épisode de TdP, il faut en cesser l'administration. Chez les sujets ayant développé des TdP sous antiarythmique de classe IA, en raison d'un risque de réaction croisée, il s'agira d'éviter

tout particulièrement les molécules potentiellement torsadogènes suivantes : phénothiazines, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), antidépresseurs tricycliques [Jackman *et al.* 1988].

Même dans le cadre d'un LQTS acquis, il convient de s'intéresser aux antécédents personnels et familiaux du patient. En effet, un LQTS initialement considéré comme acquis pourrait finalement s'avérer être une forme subclinique de LQTS congénital.

Dans le cas de TdP induites par le sotalol et réfractaires à une prise en charge classique, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale peuvent être tentées [Tisdale 2016]

Enfin, rappelons que les récurrences de TdP sont fréquentes. C'est pourquoi toute suspicion d'un épisode de TdP passé doit s'accompagner d'une évaluation présente de la situation.

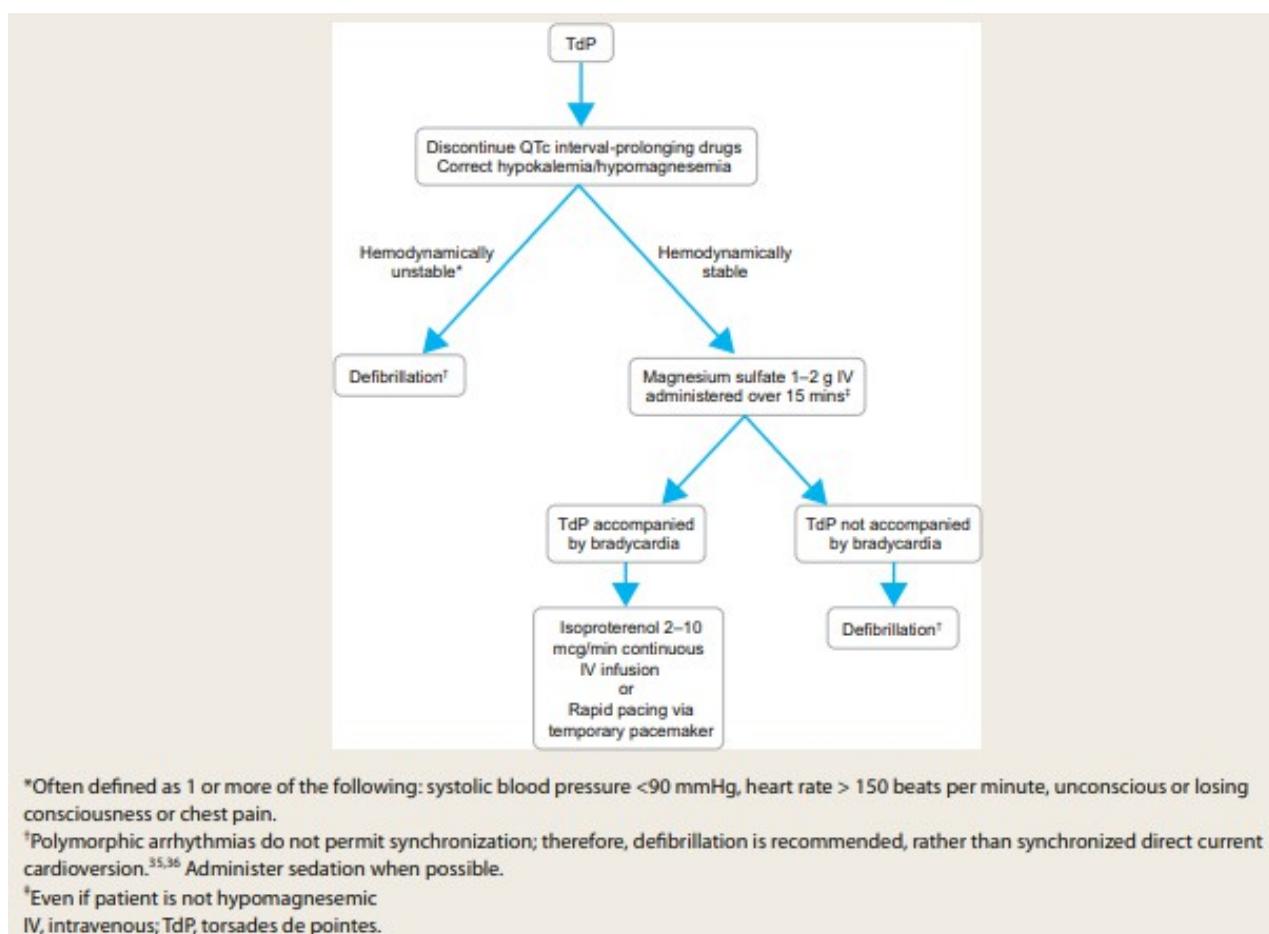


Figure 17 : Algorithme de prise en charge des torsades de pointes [Tisdale 2016]

C) SYNDROME DU QT LONG

C.1) GÉNÉRALITÉS

Comme son nom l'indique, le syndrome du QT long (LQTS) se caractérise par un intervalle QT allongé. La repolarisation ventriculaire met plus de temps à se dérouler. Cela crée un environnement propice au développement d'arythmies, et en particulier de TdP. Chaque prolongation de 10 ms du QT est associée à une augmentation de 6 % du risque de TdP [Meyer 2013].

On distingue deux grands types de LQTS : congénital, et acquis (lorsqu'il n'est pas imputable à une origine génétique). Les LQTS congénitaux représenteraient 70 à 80 % des LQTS [Pickham *et al.* 2014]. Mais avant de qualifier un LQTS d'acquis, car par exemple induit par un médicament, il convient de bien s'assurer qu'il n'existe pas de prédisposition génétique. Cela concernerait jusqu'à 20 % des LQTS qui en l'apparence étaient acquis [Cubeddu 2016 ; Roden 2016].

Les LQTS congénitaux sont la conséquence de mutations affectant les canaux ioniques cardiaques. Le plus souvent, ces dernières amenuisent les courants potassiques repolarisants (I_{Ks} , I_{Kr}) ou renforcent les courants repolarisants (I_{Na-L}).

Dès 1998, Roden a introduit le concept de "réserve de repolarisation" [Meyer 2013]. Différents mécanismes, parfois redondants, permettent que la durée de repolarisation soit maintenue dans la normale. Ainsi, de petites perturbations de mécanismes n'auront qu'un impact mineur sur la repolarisation, puisque d'autres mécanismes sont là pour compenser. Notamment lorsque I_{Kr} est réduit, I_{Ks} tient un rôle majeur et vient contrecarrer une prolongation excessive du PA.

Ce concept se veut d'expliquer pourquoi, à intervalles QT égaux, les manifestations de LQTS, dont les TdP, ne se produisent que chez certains individus et pas chez d'autres. Elles se produiraient donc chez des sujets présentant une "réserve de repolarisation" réduite. C'est ce qui fait que des polymorphismes génétiques ne deviennent apparents qu'en présence d'autres facteurs de risque.

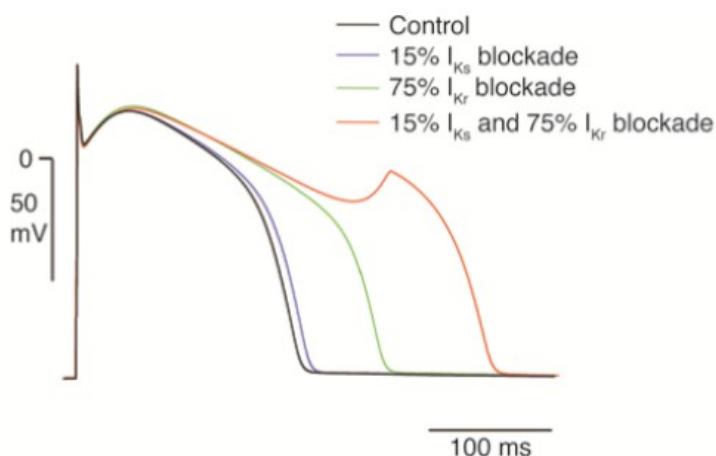


Figure 18 : Illustration du concept de "réserve de repolarisation", à l'aide d'enregistrements de durées du PA [Roden *et al.* 2005]

Le tracé rouge résulte des inhibitions cumulées des courants repolarisants I_{Ks} et I_{Kr} . L'altération de la "réserve de repolarisation", par ces deux mécanismes différents, se fait plus fortement ressentir. Non seulement la prolongation de la durée du PA s'en voit exagérée, mais une dépolarisation précoce est également générée.

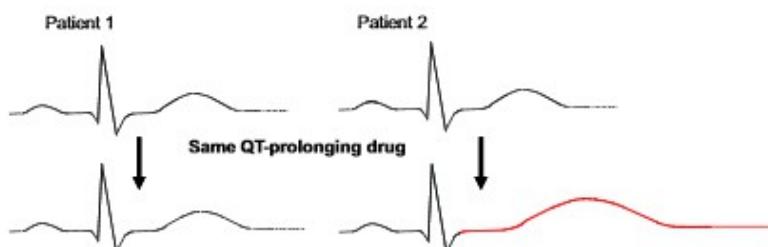


Figure 19 : ECG mettant en évidence la variabilité inter-individuelle de la "réserve de repolarisation" [Kannankeril *et al.* 2010]

Chez le patient 2, l'administration d'un médicament, connu pour allonger le QT, conduit à une prolongation significative de l'intervalle QT. Par rapport au patient 1, il disposait d'une moindre "réserve de repolarisation".

C.2) SYNDROME DU QT LONG CONGÉNITAL

C.2.1) PRÉVALENCE [Aerssens *et al.* 2005 ; Beach *et al.* 2013 ; Gupta *et al.* 2007 ; Jackman *et al.* 1988 ; Priori *et al.* 1999 ; Ruan *et al.* 2008]

La prévalence des LQTS congénitaux est estimée entre 1/2 000 et 1/10 000. Cependant, il est fort possible que la prévalence réelle soit plus élevée car la pénétrance de ces syndromes est incomplète.

On parle de pénétrance incomplète lorsque, d'un point de vue génotypique, le sujet est touché par le syndrome mais qu'il n'exprime pas le phénotype lui étant associé. En d'autres termes, malgré une mutation délétère, l'individu peut être asymptomatique. Cette pénétrance incomplète complique d'ailleurs la pose du diagnostic. Il peut n'y avoir aucun antécédent familial de syncope ou de mort subite.

L'expressivité du gène est, elle aussi, variable. Certains individus ne seront touchés que par une forme fruste, tandis que d'autres présenteront une symptomatologie plus sévère. Par exemple, un LQTS acquis survenant chez un sujet asymptomatique avec un QT habituellement normal ou borderline, mais porteur d'une mutation délétère, est une forme fruste. Et rappelons que jusqu'à 20 % des LQTS acquis se produiraient justement chez des sujets présentant une forme subclinique de LQTS congénital.

Un étude [Itoh *et al.* 2016] estime même à 30 % le nombre de LQTS en l'apparence acquis. Le plus souvent, il s'agirait de formes subcliniques de LQT2 (un type de LQTS que nous détaillerons ci-après). Mais toujours selon cette étude, dans le cadre d'un LQTS à première vue acquis, le calcul d'un score permettrait de, facilement et rapidement, mieux cibler les patients pouvant avoir des prédispositions génétiques. Pour cela, on s'intéresse à 3 items : âge < 40 ans lors de la survenue, QTc > 440 ms à l'état de base, présence de manifestations symptomatiques. Chacun de ces items compte respectivement pour 1, 2 et 3 points. Et lorsque l'on obtient un score d'au moins 2 ou 3 points, il serait conseillé d'effectuer un screening des gènes les plus fréquemment impliqués dans les LQTS congénitaux.

C.2.2) MUTATIONS GÉNÉTIQUES [Cubeddu 2009 ; Cubeddu 2016 ; Itoh *et al.* 2016 ; Kannankeril *et al.* 2010 ; Priori *et al.* 1998]

A quelques exceptions près, le LQTS congénital est transmis sur un mode autosomique dominant. Il est causé par des mutations affectant les gènes codant pour des sous-unités de canaux ioniques voltages-dépendants, ou pour des protéines modulant leur fonctionnement. Certaines conduisent à une perte de fonction, d'autres réduisent l'expression membranaire de canaux ioniques (inhibition du trafic protéique intracellulaire, incorporation membranaire retardée). Le LQTS est donc une canalopathie cardiaque.

A ce jour, plus de 500 mutations touchant 16 gènes différents ont été identifiées. A chacun de ces gènes correspond un type de LQTS différent. Suivant leur ordre de découverte, ces derniers ont été nommés successivement : LQT1, LQT2, ...

Les mutations affectant les sous-unités alpha des canaux ioniques cardiaques semblent avoir le plus d'impact.

Syndrome	Inheritance	Locus	Ion Channel/Protein	Gene
LQT1	AD	11p15	I_{Ks}	<i>KCNQ1</i>
LQT2	AD	7q35-q36	I_{Kr}	<i>KCNH2</i>
LQT3	AD	3p21	I_{Na}	<i>SCN5A</i>
LQT4	AD	4q25-q27	Ankyrin B	<i>ANK2</i>
LQT5	AD	21q22	I_{Ks}	<i>KCNE1</i>
LQT6	AD	21q22	I_{Kr}	<i>KCNE2</i>
LQT7	AD	17q23	I_{K1}	<i>KCNJ2</i>
LQT8	AD	12p13	I_{Ca-L}	<i>CACNA1C</i>
LQT9	AD	3p25	Caveolin-3	<i>CAV3</i>
LQT10	AD	11q23	$NaV_{1.5} \beta 4$	<i>SCN4B</i>
LQT11	AD	7q21-7q22	Yotiao	<i>AKAP9</i>
LQT12	AD	20q11	A1-syntrophin	<i>SNTA1</i>
LQT13	AD	11q23-24	I_{K-ACh}	<i>KCNJ5</i>
JLN1	AR	11p15	I_{Ks}	<i>KCNQ1</i>
JLN2	AR	21q22	I_{Kr}	<i>KCNE1</i>

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; LQT, long QT syndrome; JLN, Jervell and Lange-Nielsen syndrome.

Tableau 4 : Classification des LQTS congénitaux et mutations génétiques associées [Kannankeril *et al.* 2010]

On estime que la génétique moléculaire ne parvient pour l'instant qu'à identifier 50 à 60 % des cas de LQTS congénitaux [Priori *et al.* 2007]. Parmi eux, près de 90 % sont des LQT1, LQT2 ou LQT3 [Ruan *et al.* 2008].

Néanmoins, bon nombre de LQTS n'ont été découverts que récemment. Et nul doute qu'à l'avenir, le diagnostic moléculaire des formes moins fréquemment retrouvées sera amélioré.

C.2.2.1) LQT1 [Meyer 2013 ; Nachimuthu *et al.* 2012 ; Van Der Linde *et al.* 2010]

Les LQT1 représentent 40 à 55% des cas de LQTS.

Ils se caractérisent par un courant I_{Ks} amoindri. De ce fait, lorsque la FC augmente, la repolarisation n'est plus accélérée et l'intervalle QT ne se réduit pas.

Plus particulièrement, chez un sujet non concerné par un LQT1, l'activation des récepteurs β -adrénergiques accélère la repolarisation, grâce à un courant I_{Ks} majoré.

L'importance quantitative de ce courant est telle qu'elle suffit normalement à compenser l'augmentation du courant dépolarisant I_{Ca-L} également engendrée.

Par contre, un sujet atteint de LQT1 a un courant I_{Ks} déficient. Lors d'une stimulation sympathique, I_{Ks} n'est pas assez puissant pour contrer les effets du courant calcique augmenté. Une libération accrue de Ca^{2+} , par le réticulum sarcoplasmique, est même induite par l'afflux de Ca^{2+} . L'augmentation de l'activation des protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline dépendantes, qui en découle, auto-entretient le décuplement des courant repolarisants. Les conditions sont très favorables au développement d'EAS puis de TdP. D'autant que la répartition de I_{Ks} au sein du myocarde n'est pas homogène.

Lors d'une stimulation adrénégique, les différentes régions du cœur ne sont pas touchées de la même manière. La dispersion de la repolarisation s'accentue.

C'est pour cela que, la plupart du temps, les manifestations d'un LQT1 ont lieu pendant un effort physique ou à l'occasion d'un stress. Et typiquement, en dehors de tels périodes, la durée du QT est dans les normes ou à la limite haute [Schwartz *et al.* 2013].

54 % des sujets (et en particulier les garçons) touchés par un LQT1 connaissent un premier événement cardiaque avant l'âge de 10 ans. Il survient plus tôt, comparativement aux LQT2 et LQT3 [Coker 2008].

Parmi les LQT1, deux syndromes sont à distinguer [Molokhia *et al.* 2008 ; Schwartz *et al.* 1975].

Une surdité associée à un LQTS signe généralement un syndrome de Jervell et Lange-Nielsen. Transmis sur un mode autosomique récessif, le sujet est soit homozygote, soit hétérozygote composite. Les manifestations cliniques cardiaques sont beaucoup plus précoces et sévères que dans les autres LQTS congénitaux. Sa prévalence avoisine les 1/250 000.

La syndrome de Romano-Ward est, lui, transmis sur un mode autosomique dominant

et n'est pas associé à une surdité. Sa prévalence est d'environ 1/10 000.

C.2.2.2) LQT2 [Fitzgerald *et al.* 2005 ; Nachimuthu *et al.* 2012]

35 à 45 % des LQTS sont des LQT2.

Ils proviennent de l'inhibition de I_{Kr} tout comme la plupart des LQTS médicamenteux. Les étudier attentivement a ainsi permis une meilleure compréhension des LQTS acquis. Un LQT2 aura plus tendance à se déclencher consécutivement à de fortes émotions, un stimulus auditif, ou encore en période de post-partum.

C.2.2.3) LQT3 [Kannankeril *et al.* 2010 ; Meyer 2013 ; Nachimuthu *et al.* 2012]

Les LQT3 comptent pour 8 à 10 % des LQTS.

Les mutations affectent le gène SCN5A, codant pour la sous-unité alpha du canal sodique Nav1.5. La plupart de ces mutations rendent défectueuse son inactivation rapide. Cette inactivation incomplète fait qu'un courant I_{Na-L} résiduel, plus important qu'à l'accoutumée, peut persister durant la repolarisation et la prolonger. Les événements cardiaques ont majoritairement lieu pendant une période de repos, de sommeil.

C.2.2.4) LQT4 ET AUTRES TYPES DE LQTS [Kannankeril *et al.* 2010]

Le LQT4 est causé par une mutation du gène ANK2, codant pour la protéine ankyrine B. Cette protéine adaptatrice permet de relier le cytosquelette à la membrane cellulaire. La protéine mutante peut donc impacter divers canaux ioniques. En l'occurrence, ce sont généralement les fonctionnements de la pompe Na/K ATPase et de l'échangeur Na/Ca qui sont altérés. L'intervalle QT n'est pas nécessairement allongé.

C.2.2.5) COMPARAISON DES LQTS LES PLUS FRÉQUENTS [Jonsson et al. 2010 ; Topilski et al. 2007 ; Zareba et al. 1998]

Comparons les 3 types de LQTS congénitaux les plus fréquemment retrouvés.

La probabilité de survenue d'un événement cardiaque (syncope, arrêt cardiaque voire mort subite) est plus grande en cas de LQT1. Vient ensuite le LQT2, puis le LQT3. Une altération des courants potassiques repolarisants est donc le plus souvent en cause. Cependant, bien que les manifestations cardiaques soient moins fréquentes lors d'un LQT3, la létalité associée est plus élevée. L'un dans l'autre, le taux de mortalité cumulé au fil des ans apparaît similaire quel que soit le génotype.

D'autre part, suivant le type de LQTS, les ondes T adoptent des morphologies particulières. Typiquement, elles sont :

- larges en cas de LQT1
- d'amplitude réduite mais étalées, et crochetées dans leur partie terminale, dans le LQT2
- d'apparition tardive pour un LQT3.

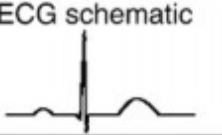
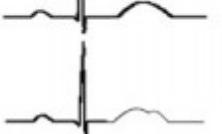
Type	Gene affected	ECG changes	ECG schematic
LQT1	KCNQ1, encoding I_{Ks}	Broad T wave	
LQT2	KCNH2, encoding I_{Kr}	Low-amplitude T wave with notching	
LQT3	SCN5A, encoding I_{Na}	Long isoelectric ST segment	

Tableau 5 : ECG caractéristiques associés aux principaux types de LQTS [Jonsson et al. 2010]

C.2.3) LÉTALITÉ

La létalité des LQTS congénitaux symptomatiques est élevée. Après une première syncope, elle est de 20 % dans l'année qui suit, et de 50 % à 10 ans [Schwartz et al. 1993].

La probabilité de syncope est plus importante lorsque QT > 500 ms [Malfatto *et al.* 1994]. Les périodes asymptomatiques peuvent durer des années. La mort subite est causée par la dégénérescence de TdP en fibrillation ventriculaire.

Aux États-Unis, les LQTS congénitaux seraient ainsi responsables chaque année de 3 000 à 4 000 décès (principalement des enfants et des adultes jeunes) [Vieweg *et al.* 2009].

La mise en place d'un traitement permet de faire tomber la mortalité à long terme aux alentours des 5 % [Schwartz *et al.* 1993]. D'où l'importance de poser le bon diagnostic rapidement.

C.2.4) DIAGNOSTIC [Jackman *et al.* 1988 ; Meyer 2013 ; Schwartz *et al.* 1993 ; Viskin *et al.* 1998]

Étant donné que seuls quelques laboratoires de génétique sont capables d'identifier les mutations à l'origine de LQTS congénitaux, le diagnostic s'appuie principalement sur des critères électrocardiographiques (durée du QT, morphologie de l'onde T, ...), cliniques (syncopes, surdité congénitale, ...) ; et les antécédents familiaux (antécédent de mort subite inexplicable d'un parent du 1^{er} degré, ...) sont pris en compte. Le score de Schwartz est calculé.

Cette approche a une excellente spécificité (99 %), mais elle manque de sensibilité (19 %) notamment pour diagnostiquer les porteurs asymptomatiques. Certains patients symptomatiques restent eux aussi très difficiles à diagnostiquer. Par exemple, le LQTS peut se manifester sous forme de syncopes, chez un patient sans antécédents personnels et familiaux pertinents, et avec un QT borderline à l'état de base.

	Points
ECG findings*	
A. QT _c †	
≥480 msec ^{1/2}	3
460-470 msec ^{1/2}	2
450 msec ^{1/2} (in males)	1
B. Torsade de pointes‡	2
C. T-Wave alternans	1
D. Notched T wave in three leads	1
E. Low heart rate for age§	0.5
Clinical history	
A. Syncope‡	
With stress	2
Without stress	1
B. Congenital deafness	0.5
Family history 	
A. Family members with definite LQTS#	1
B. Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members	0.5

LQTS, long QT syndrome.

*In the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features.

†QT_c calculated by Bazett's formula, where QT_c=QT/√RR.

‡Mutually exclusive.

§Resting heart rate below the second percentile for age.²⁵

||The same family member cannot be counted in A and B.

#Definite LQTS is defined by an LQTS score ≥4.

Scoring: ≤1 point, low probability of LQTS; 2 to 3 points, intermediate probability of LQTS; ≥4 points, high probability of LQTS.

Tableau 6 : Détermination du score de Schwartz [Schwartz *et al.* 1993]

Le diagnostic de LQTS peut se faire de manière fortuite, lors d'une épreuve d'effort. Certains sujets présentent une moindre accélération de la FC pendant l'effort. Pour d'autres, l'exercice physique s'accompagne d'un non raccourcissement voire d'un allongement de l'intervalle QT, alors même que la FC est plus rapide [Schwartz 1985]. Une forme subclinique de LQTS peut aussi se révéler suite à l'instauration d'un traitement à même d'allonger le QT.

Enfin, signalons qu'il est possible qu'un LQTS congénital se manifeste sous forme de convulsions, surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. Il est alors fréquent qu'un mauvais diagnostic soit posé et qu'il soit confondu avec de l'épilepsie, d'autant qu'il n'y a pas d'anomalie cardiaque associée.

Quand un LQTS est suspecté, un ECG et éventuellement un test d'effort sont effectués. Le génotypage permet de confirmer le diagnostic.

Dans les familles dont au moins l'un des membres a été diagnostiqué avec un LQTS, effectuer un ECG chez tous les parents du 1^{er} degré est préconisé [Priori *et al.* 1999].

La morphologie de l'onde T est importante à prendre en compte.

Par exemple, des ondes T bifides constituent un marqueur phénotypique et aident à poser le diagnostic, à condition que le sujet n'ait pas d'anomalie cardiaque structurale [Lehmann *et al.* 1994]. Leur présence, chez un parent du 1^{er} degré d'un patient atteint, laisse à penser qu'il est lui aussi touché par ce syndrome, même s'il est asymptomatique avec un intervalle QT dans la norme. Mais ces ondes T anormales restent plus fréquemment retrouvées chez des sujets présentant des symptômes : antécédents de vertiges, convulsions, lipothymie (pré-syncope), syncope, arrêt cardiaque, ... D'autre part, plus l'intervalle QT est long, plus la prévalence d'ondes T bifides est importante. Leur prévalence est également augmentée en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de cardiopathie ischémique. Enfin, signalons qu'il arrive malgré tout d'en rencontrer sur les ECG de sujets jeunes en bonne santé [Zabel *et al.* 2012].

Idéalement, il conviendrait de procéder également à un screening génétique des parents du 1er degré des sujets atteints, en recherchant spécifiquement la mutation en cause.

C.2.5) TRAITEMENT [Schwartz 1985]

Lorsqu'ils ne sont pas traités, le taux de mortalité des patients symptomatiques dépasse les 70 %. Alors qu'avec un traitement par β-bloquant, il peut s'en voir réduit à 6 %. Il apparaît donc primordial d'instaurer une thérapeutique chez ces patients.

Pour ce qui est des sujets touchés par une forme subclinique, un traitement n'est généralement initié que si les antécédents familiaux sont inquiétants.

Ainsi, déterminer si une prise en charge prophylactique est justifiée doit reposer sur la présentation clinique du syndrome, les éventuels antécédents familiaux, le génotype.

Pour que le traitement soit efficace, les doses de β-bloquant nécessaires sont parfois élevées, mais elles sont généralement très bien tolérées. C'est pourquoi, en présence

de symptômes persistants, il ne faut pas hésiter à augmenter la posologie .

C'est avec le propranolol que l'on a le plus de recul. La dose initiale est de 2 mg/kg/j. Si besoin, on peut aller jusqu'à 4 mg/kg/j. Attention néanmoins aux oublis de prise par le patient. La demi-vie étant courte (4 h), ils sont particulièrement risqués. En effet, au lendemain d'un oubli de prise, il est déjà arrivé que des patients atteints de LQTS connaissent des manifestations cardiaques à l'issue fatale [Schwartz *et al.* 1975].

Le nadolol est également une option, avec l'avantage de ne nécessiter qu'une prise par jour.

Aucune étude comparative sur les efficacités des ces molécules n'a été menée.

Des données montrent que ce sont les LQT1 qui répondent le mieux à un traitement par β -bloquant [Ng *et al.* 2010]. Viennent ensuite les LQT2 et LQT3.

Malgré tout, 20-25 % des patients restent symptomatiques. Et 6-9 % succombent à une mort subite [Groh *et al.* 1996].

C'est pourquoi quand des symptômes persistent, il faut adjoindre un stimulateur cardiaque [Moss *et al.* 1991 ; Nachimuthu *et al.* 2012 ; Viskin *et al.* 1998] ou réaliser une dénervation sympathique gauche.

Pacemaker (les double-chambres sont à préférer dans cette indication) et défibrillateur automatique implantable (DAI) sont tous deux des stimulateurs cardiaques. Le DAI est en plus capable de délivrer des chocs électriques, en cas de trouble du rythme. Celui-ci est d'ailleurs retenu comme traitement de première ligne, dans 17 % des LQTS congénitaux symptomatiques [Viskin *et al.* 1998]. On y a directement recours notamment quand des bradycardies sont présentes, ou en cas d'antécédent d'arrêt cardiaque. Il est aussi possible d'utiliser un stimulateur cardiaque chez des patients ne souffrant pas de bradycardie. Les stimulateurs cardiaques ne sont cependant pas recommandés en cas de LQT1, du moins pas en première intention. En effet, chez les individus touchés par un LQT1, une stimulation adrénnergique peut déclencher des TdP. Dans un tel contexte, mieux vaut les réserver aux LQTS réfractaires aux β -bloquants. D'autre part, l'association d'un DAI à un β -bloquant permettrait de réduire le nombre de décharges électriques nécessaires [Eldar *et al.* 1992].

Une stimulation cardiaque raccourcit la durée du QT et, surtout, elle permet d'éviter bradycardie et pauses, dont les fameuses pauses post-extrasystoliques. Elle vient ainsi

interrompre l'enchaînement de cycles courts et longs susceptible de déboucher sur des TdP.

Attention cependant car le maintien, au long cours, d'une FC rapide favorise le développement de cardiomyopathies. Les patients jeunes sont particulièrement exposés à ce genre de complications. Il faut donc trouver le juste équilibre avec un rythme cardiaque qui soit suffisamment soutenu pour prévenir voire interrompre la survenue de TdP (100-140 bpm), tout en étant le moins élevé possible sur le long terme (généralement, au moins 80 bpm). L'usage d'appareils dotés d'algorithmes de lissage spécifiques permet la commutation automatique vers le mode de stimulation le mieux adapté. Plus précisément, un écart acceptable (en général 9 à 12 %) entre 2 cycles cardiaques consécutifs est calculé et programmé. Ainsi, lorsqu'une extrasystole apparaît et vient raccourcir la durée de l'intervalle RR, elle est immédiatement suivie de cycles cardiaques courts grâce à un mode de stimulation rapide. La durée de ces cycles courts va ensuite progressivement s'allonger, au fur et à mesure que la vitesse de stimulation va décroître, et ce jusqu'à ce que la FC "de base" soit retrouvée.

Une autre problématique, en lien avec les chocs électriques délivrés par le DAI, se pose. Et pour cause, ceux-ci peuvent à leur tour générer stress et pauses sinusales. Les récurrences de TdP sont alors facilitées. Pour éviter ce sur-risque, la programmation d'un mode de stimulation rapide (> 100 bpm) après-choc est là encore conseillée [Viskin *et al.* 1998].

Passons maintenant à une autre option thérapeutique, pour les patients demeurant symptomatiques malgré un traitement par β -bloquant bien conduit : la dénervation sympathique gauche [Antzelevitch *et al.* 1994 ; Viskin *et al.* 1998].

Une étude prospective internationale [Schwartz *et al.* 1991] a fait le point sur la dénervation sympathique cardiaque gauche, et ses alternatives chirurgicales : l'ablation du ganglion stellaire gauche et la sympathectomie cervico-thoracique gauche. Notons que ces deux dernières interventions ont pour dommage collatéral l'atteinte de la voie oculo-sympathique. Elles sont ainsi responsables du syndrome de Claude Bernard-Horner.

Dans le monde, entre mars 1969 et octobre 1990, environ 85 patients ont été concernés par au moins l'une de ces trois chirurgies. Elles ont permis à près de la moitié d'entre eux de s'affranchir des manifestations cardiaques de leur LQTS, sans

pour autant que la durée du QT ne soit nécessairement normalisée.

Les bénéfices thérapeutiques de la dénervation sympathique cardiaque gauche seraient dus au blocage maximisé des récepteurs adrénergiques. Cela laisse à penser que, pour certains patients, la stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques peut être source d'arythmogénicité.

Néanmoins il existe une autre hypothèse, qui avait été émise en premier lieu pour justifier des bénéfices induits : certains LQTS s'accompagneraient d'un déséquilibre des efférences sympathiques cardiaques. La gauche prédominerait. La dénervation sympathique gauche permettrait ainsi de rétablir un certain équilibre.

Quoi qu'il en soit, 6 ans après l'intervention chirurgicale, le taux de mort subite chez ces patients s'élève tout de même à 8 %. La prudence incite à poursuivre le traitement par β -bloquant en parallèle, mais à une posologie réduite.

Il existe également d'autres alternatives thérapeutiques, pour lesquelles nous n'avons jusqu'alors que très peu de recul. Compte tenu du risque potentiellement encouru par le patient, elles ne sont donc à envisager qu'en dernier recours.

Le vérapamil en est une [Schwartz 1985]. C'est un anti-calcique, il intervient donc dans le blocage des EAD. Son efficacité au long cours est une inconnue.

D'autre part, certains préconisent une thérapeutique fonction du génotype. Par exemple, la mexilétine, bloqueur de canaux sodiques, pourrait être employée dans le LQT3 [Viskin *et al.* 1998]. Mais là encore, les données disponibles manquent pour juger des bénéfices sur le long terme. Et suivant la mutation affectant le gène SCN5A, le recours à un bloqueur des canaux sodiques peut au contraire aggraver la symptomatologie [Ruan *et al.* 2008]. C'est notamment ce qu'il se produit en cas de conduction défectueuse, ou s'il s'agirait finalement d'un syndrome de Brugada. D'où l'importance d'identifier la mutation délétère.

C'est pourquoi, plus qu'une thérapeutique suivant le type de LQTS, c'est vraiment une thérapeutique adaptée à chaque mutation qu'il conviendrait de mettre en place. Cela ne pourra se faire qu'avec le développement de la génétique moléculaire. Mais dans tous les cas, au regard des centaines de mutations déjà identifiées, instaurer en pratique une telle approche apparaît quelque peu utopique.

PARTIE II : FACTEURS DE RISQUE DES TORSADES DE POINTES

Tous les facteurs favorisant l'allongement du QT augmentent, par la même occasion, la vulnérabilité aux TdP. Ces facteurs, ainsi que des situations dans lesquelles ils sont susceptibles d'être retrouvés, vont brièvement être énumérés ci-dessous. Nous reviendrons ensuite plus en détail sur certains d'entre eux.

- MÉDICAMENTS

Les médicaments représentent la principale cause d'allongement du QT [Meyer 2013].

- LQTS CONGÉNITAL
- SEXE FÉMININ
- ÂGE
- BAISSE DE LA FC : hypothyroïdie, hypertension artérielle, hypothermie importante (< 32°C), ...

Sur des modèles animaux, il a été observé que la durée du QT s'allonge quand la température corporelle s'abaisse. Et quand la température corporelle croît, l'intervalle QT se réduit. D'autres expériences semblent montrer que ces observations seraient également valables pour l'Homme [Van Der Linde *et al.* 2008].

- AUGMENTATION DU TONUS PARASYMPATHIQUE : pendant le sommeil, après un repas, ...

Indépendamment de la FC, une stimulation vagale ou une libération d'acétylcholine peuvent entraîner un allongement du QT. A l'inverse, une activité sympathique augmentée ou une libération d'atropine permettent, normalement, un raccourcissement du QT [Molnar *et al.* 1996].

La durée de l'intervalle QT varie ainsi selon le moment de la journée. Des enregistrements de l'activité cardiaque sur 24 heures (Holter) montrent une variabilité moyenne de 95 ± 20 ms [Larsen *et al.* 1998].

- TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES : hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie

Il est commun de retrouver un QT allongé dans des situations de stress pour l'organisme : infection, tumeur, traumatisme, hémorragie sous-arachnoïdienne, AVC, ... L'impact sur le système nerveux central peut être en cause. Mais il n'est pas exclu qu'il y ait aussi un lien avec les troubles électrolytiques engendrés.

Jusqu'à 15 % des sujets avec un cancer avancé ont un QT > 450 ms [Wallis 2010]. Cela pourrait être, entre autres, lié à des troubles électrolytiques particulièrement fréquents : dénutrition, vomissements, selles diarrhéiques, sudation accompagnant une fièvre, usage de laxatifs, prise d'anti-inflammatoires stéroïdiens, néphropathie secondaire à un traitement par sels de platine, ... [Porta-Sanchez *et al.* 2017]. Certaines thérapeutiques antinéoplasiques allongent, de surcroît, le QT.

Chez les patients hospitalisés en soins intensifs, la prévalence de QT anormalement longs est élevée.

Une étude prospective observationnelle [Ng *et al.* 2010], menée dans un service de soins intensifs, a suivi l'évolution de la durée du QT chez des patients à qui l'on instaurait un médicament particulièrement à risque d'allonger cet intervalle. Il en est ressorti que 40 % ont eu un QT > 500 ms, et 29 % ont présenté un allongement d'au moins 60 ms. Malgré cela, l'administration du médicament en cause n'a été stoppée que dans 7 % des cas. D'autre part, une corrélation positive entre la présence d'un QT prolongé et la durée du séjour en unité de soins intensifs a été constatée. Mais ici, impossible de déterminer si c'est le fait d'avoir un QT augmenté qui a entraîné un séjour prolongé, ou si un séjour prolongé rendait le patient plus enclin à la survenue d'un allongement du QT. Cette étude comporte par ailleurs plusieurs limites. Elle dépend notamment des habitudes de prescription des médecins exerçant au sein du centre hospitalier concerné.

Malgré tout, il en est quand même bien ressorti que les patients hospitalisés en soins intensifs constituent une population particulièrement sujette à un allongement important de la durée du QT.

Une autre étude [Schächtele *et al.* 2016], là encore menée sur des patients hospitalisés en soins intensifs, a montré que le risque relatif de décès est multiplié par 2,3 chez les patients recevant au moins une molécule source d'allongement du QT. Et par 9,6 chez

les patients s'en voyant administrer quatre.

- CARDIOPATHIE

Ajoutons qu'une anémie sévère ou encore une hypoxie peuvent générer une insuffisance coronaire fonctionnelle, qui à son tour peut conduire à un allongement du QT [Vieweg *et al.* 2009].

- CIRRHOSE

- SURPOIDS, PERTURBATIONS GLYCÉMIQUES, RÉGIME À BASE DE PROTÉINES LIQUIDES

Enfin, la durée du QT peut tout simplement varier suivant les dérivations de l'ECG analysées, ou la méthode de mesure utilisée.

Les facteurs influant sur la repolarisation sont donc multiples et variés, ce qui n'est pas pour faciliter l'appréciation d'un risque torsadogène.

Tout récemment, en novembre 2018, le site de référence sur les TdP (*crediblemeds.org*) s'est doté d'une plateforme répertoriant, de façon exhaustive, les différentes situations ayant été associées, dans la littérature scientifique, à des allongements du QT voire à des TdP. Pour chacun de ces facteurs, la qualité des preuves est évaluée. Et les liens renvoyant vers les publications auxquelles il est fait référence sont directement disponibles.

Voilà une petite révolution qui, en pratique, pourrait contribuer à limiter les situations torsadogènes.

A) MÉDICAMENTS

A.1) ÉTAT DES LIEUX

A.1.1) INCIDENCE DES TORSADES DE POINTES

L'incidence des TdP médicamenteuses est difficile à déterminer, d'autant plus que cet événement indésirable rare est sous-déclaré, voire non décelé, ou encore attribué à une autre cause (défaillance cardiaque, ...). En tenant compte de ces limitations, le risque avec des médicaments à visée autre que cardiaque est estimé entre 1/10 000 et 1/100 000 [Fitzgerald *et al.* 2005]. Quoi qu'il en soit, il ne dépasse que rarement les quelques dizaines de cas pour des millions de patients exposés.

D'après une étude prospective [Sarganas *et al.* 2014] menée en collaboration avec le centre de pharmacovigilance berlinois, les LQTS et/ou TdP toucheraient chaque année 2,5 hommes par million et 4 femmes par million ; 60 % seraient d'origine médicamenteuse. Ces estimations sont très légèrement supérieures à celles annoncées par divers centres nationaux [Sarganas *et al.* 2014]. Par année et par million d'habitants, celles-ci seraient de 1.2 en Suède, 0.26 en Allemagne et 0.08 en Italie.

Au regard de leur très faible incidence, on comprend aisément pourquoi les TdP ne sont généralement pas détectées lors des études cliniques, qui impliquent tout au mieux 2 000 à 3 000 sujets. Ce n'est seulement qu'en phase de post-marketing que cet événement indésirable est décelé. Il peut alors conduire à des restrictions d'usage, voire à un retrait du marché.

Ces décisions drastiques ne sont pas étonnantes, d'autant que de nombreuses études associent les molécules allongeant le QT à une augmentation, non négligeable, du risque de mort subite d'origine cardiaque [Schawartz *et al.* 2016]. Une étude cas-témoins hollandaise estime que ce risque serait multiplié par 3. Rapporté aux populations européenne et états-unienne, ces molécules seraient impliquées dans plus de 15 000 décès par an.

A.1.2) IMPACT SANITAIRE

En 1988, la prénylamine (Ségontine) fut le premier médicament à être retiré du marché européen, du fait d'un potentiel risque torsadogène. Néanmoins, il aura ensuite fallu près de 10 ans, aux autorités de régulation du médicament, pour commencer à formuler des recommandations relatives à l'évaluation du potentiel proarythmique d'une molécule. Entre temps, d'autres molécules, sans lien structural et commercialisées à des fins non cardiaques, ont subit de sévères restrictions d'usage ou fait l'objet d'un retrait du marché . Ont notamment été concernés : terfénadine (Teldane), astémizole (Hismanal), grépaflroxacine, térodilin, dropéridol (Droleptan), lidoflazine (Clinium, Corflazine), sertindole, lévométhadyl, cisapride (Prépulsid). Certaines de ces molécules n'entraînaient pourtant qu'un allongement du QT de 5 à 10 ms, en moyenne dans la population générale [Yap *et al.* 2013].

Et c'est ainsi que depuis les années 1990, hépatotoxicité et risque de TdP constituent les deux principales causes invoquées face à un retrait du marché des médicaments [Roden 2016].

Drug	Year of withdrawal	Drug indication
Prenylamine	1988	Angina pectoris
Terodilin	1991	Bladder incontinence
Terfenadine	1998	Allergic rhinitis
Sertindole ^a	1998	Schizophrenia
Astemizole	1999	Allergic rhinitis
Grepafloxacin	1999	Bacterial infections
Cisapride	2000	Motility-related gastrointestinal disorders
Dropéridol	2001	Postoperative nausea and psychosis
Levacetyl méthadol	2001	Opiate dependence

^a Sertindole was reintroduced under restricted use in 2002 and re-launched as a marketed drug in the EU in 2006.

Tableau 7 : Exemples de médicaments ayant fait l'objet d'un retrait du marché européen [Thomsen *et al.* 2006]

Depuis, le développement médicamenteux a été sérieusement impacté par les mesures visant à prévenir la commercialisation de médicaments potentiellement torsadogènes. Dans le même temps, les habitudes de prescription, elles, ne l'ont été que beaucoup moins, et ce malgré les restrictions d'usage.

Une étude [Roe *et al.* 2003] a comparé deux groupes de patients prenant des neuroleptiques. Dans le premier groupe, les neuroleptiques administrés ne sont pas connus pour allonger le QT. Dans le second, chacun des patients reçoit au moins un antipsychotique pouvant prolonger le QT. Il en est ressorti que, dans les deux groupes, la proportion d'autres médicaments associés, à même de prolonger le QT, est comparable. Ainsi, malgré un risque torsadogène accru, les habitudes des prescripteurs sont ici restées inchangées.

Mais de façon générale, la vigilance des professionnels de santé se doit d'être améliorée.

La plupart des alertes sanitaires, concernant des médicaments allongeant le QT, n'aboutissent pas à une attitude thérapeutique souhaitable [Vieweg *et al.* 2012]. Soit elles ne sont pas prises en compte. Une certaine lassitude face à ces multiples alertes peut en être à l'origine [Schätchele *et al.* 2016 ; Shah 2008]. Soit elles peuvent, au contraire, aboutir à un excès de prudence vis-à-vis du médicament concerné, et l'alternative thérapeutique préférée ne sera pas pour autant plus bénéfique au patient. De plus, il est commun que ces alertes comportent la mention "contre-indication de la co-administration avec d'autres médicaments connus pour induire des allongements de l'intervalle QT". Or, au regard de la longue liste – qui ne cesse de croître - de molécules potentiellement torsadogènes, les prescripteurs peuvent difficilement les avoir toujours en tête. Cela fait que leurs prescriptions peuvent comporter des interactions pharmacodynamiques à prendre en compte, voire des contre-indications.

Le fait qu'un médicament soit potentiellement torsadogène ne doit pas constituer une limite à son développement ou à son utilisation, s'il est indiqué dans une pathologie sévère et qu'il n'existe pas de meilleure alternative thérapeutique.

A.1.3) Conduite à tenir

Les médicaments représentent, certes, la première cause de LQTS acquis. Mais c'est également l'une des plus facilement évitables.

Prévention du risque de TdP avant l'instauration d'un médicament potentiellement torsadogène :

 × Identification d'un maximum de facteurs de risque. Cela nécessite de :

- s'enquérir des antécédents personnels et familiaux pouvant évoquer un LQTS
- contrôler kaliémie, magnésémie ainsi que la clairance de la créatinine
- effectuer un ECG, afin de mesurer le QT et repérer d'éventuelles anomalies morphologiques. Il servira également de référence une fois que le nouveau traitement aura débuté.

 × Optimisation pharmacologique :

- repérer les potentielles interactions pharmacocinétiques (inhibiteurs enzymatiques essentiellement) et pharmacodynamiques
- éviter, si possible, le recours à la voie IV ou l'administration de fortes doses par voie orale
- adapter les posologies, en cas d'insuffisance rénale

Pour autant, il n'est pas toujours des plus évidents de savoir quelle attitude adopter après l'identification des facteurs de risque. Qui plus est, dans les faits, le monitorage des patients les plus à risque n'est probablement pas toujours réalisé [Shah 2002]. Nous pouvons citer comme exemple un monitorage ECG qui n'a été pratiqué que chez 1,8 % des patients éligibles. En l'occurrence, il était recommandé d'effectuer un ECG préalablement à l'instauration d'un traitement par halopéridol. Et même pour les patients présentant plusieurs facteurs de risque de TdP, le taux d'ECG réalisés est resté aussi bas [Schäctele *et al.* 2016].

Dans un article [Viskin *et al.* 2003], des recommandations, relatives à la conduite à tenir en cas d'instauration d'un médicament pouvant allonger le QT et n'étant pas à visée cardiaque, ont été proposées. Mais elles n'ont fait l'objet d'aucune validation.

Risk	Definition	Screening ECG	Follow-Up ECG	Cardiologist Consultation	ECG Monitoring
Very low	No risk factors (Table 3) are present	Not required	Not required	Not required	Not required
Low	Women without risk factors	Not required	Not required	Not required	Not required
Medium	Heart disease	Advisable	Advisable	Advisable	Not required
High	Drug interactions*	Required	Required	Advisable	Questionable
Very high	History of LQT†	Mandatory	Mandatory	Mandatory	Mandatory

Tableau 8 : Préconisations de monitorage ECG, suite à l'instauration d'un traitement à risque d'allonger le QT, et n'ayant pas d'indication cardiologique [Viskin *et al.* 2003]

Certaines publications [Elming *et al.* 2002] conseillent également de ne pas instaurer de molécules connues pour allonger le QT, à des patients présentant de base un QT supérieur à 460 ms. Et l'administration de ces mêmes médicaments devrait être suspendue lorsque le QT devient supérieur à 500 ms.

Concernant les patients hospitalisés, l'American Heart Academy préconise une surveillance ECG du QT des patients à qui un médicament allongeant le QT est administré, de ceux en situation de surdosage médicamenteux, de ceux en hypokaliémie et/ou hypomagnésémie, et de ceux avec une bradycardie sévère (< 40 bpm) ou des pauses cardiaques. Ces recommandations ne s'appuient que sur des opinions d'experts [Drew *et al.* 2010]. Et ce monitorage ECG serait à réaliser avant l'instauration du traitement, puis toutes les 8-12 heures durant les 2-3 premiers jours faisant suite à l'initiation, puis à chaque augmentation posologique (sauf avec la quinidine où ce sont les concentrations basses qui sont les plus à risque) [Tisdale 2016].

En pratique, systématiquement effectuer un ECG avant l'instauration d'un traitement pouvant allonger le QT n'est pas justifié. En effet, compte tenu du nombre de molécules capables d'allonger le QT, alors même que les TdP restent un événement relativement rare, un tel monitorage n'a pas lieu d'être. Ce serait beaucoup trop onéreux et beaucoup trop lourd au quotidien [Schwartz *et al.* 2016].

Mais il convient de repérer au mieux les potentiels facteurs de risque, autres qu'électrocardiographiques : antécédent personnel de syncope, antécédent familial de mort subite inexpliquée, hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie, ... Certains sont d'ailleurs très facilement identifiables. Par exemple, les femmes âgées avec une pathologie cardiaque présentent une vulnérabilité accrue vis-à-vis des TdP et, pour elles, le recours à un médicament allongeant le QT est à éviter au possible.

Quelques très rares services hospitaliers se sont dotés d'un système d'alerte permettant le repérage de sujets avec une vulnérabilité augmentée aux TdP [Schwartz *et al.* 2016 ; Tisdale 2016]. A partir des dossiers médicaux informatisés, quand le traitement d'un patient comporte au moins une molécule connue pour allonger le QT, un score est calculé en fonction des facteurs de risque détectés. Ces facteurs de risque

ayant été préalablement pondérés [Haugaa *et al.* 2013]. Ne sont cependant pas pris en compte, comme facteurs favorisants, les interactions médicamenteuses, ni l'état des fonctions rénale et hépatique du patient. Mais cet outil n'en demeure pas moins une aide à la décision thérapeutique. Tout comme le listing des différentes molécules allongeant le QT peut être une aide à la prescription. De plus, pour les scores associés à un risque modéré voire élevé de TdP, médecins et pharmaciens reçoivent une alerte accompagnée d'informations. Une alerte est également systématiquement transmise au pharmacien, et ce quel que soit le score de risque proarythmique, lorsqu'un patient reçoit une molécule pouvant allonger le QT et à élimination majoritairement rénale. Ceci dans le but qu'il vérifie si un ajustement posologique aurait lieu d'être.

Ce système encourage une collaboration médecins/pharmacien, tout en ne se focalisant que sur les patients les plus à risque de TdP.

Néanmoins, son impact positif reste très limité car médecins et pharmaciens choisissent d'ignorer ces alertes dans, respectivement, près de 75 % et 95 % des cas [Schwartz *et al.* 2016].

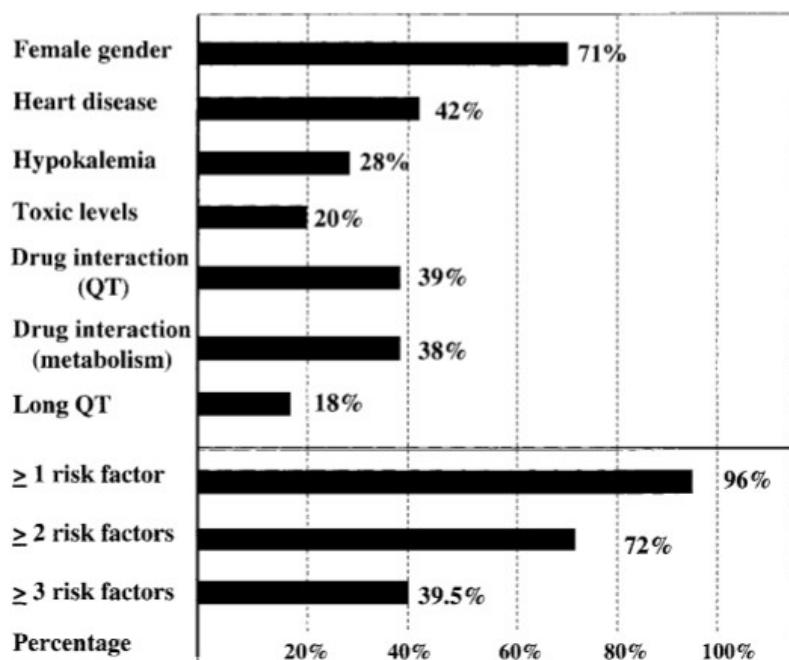


Figure 20 : Incidences de facteurs de risque facilement identifiables, au sein d'une population de 229 sujets ayant connus au moins un épisode de TdP, déclenché par un médicament n'ayant pas d'indication cardiaque [Viskin *et al.* 2003]

En résumé, lorsqu'un traitement avec un médicament susceptible d'allonger le QT est initié, la principale précaution à adopter sera d'éviter toute interaction médicamenteuse pouvant potentialiser le risque torsadogène. Sans oublier d'adapter la posologie à la clairance de la créatinine. Contrôler kaliémie et magnésémie est également préconisé. Une supplémentation en potassium et/ou en magnésium pourra alors être conseillée, afin de corriger une éventuelle carence voire de se retrouver dans les valeurs normales hautes ; et ceci en particulier pour les patients touchés par une forme congénitale de QT long ou pour ceux recevant un diurétique non épargneur potassique.

Informer le patient qu'il devra signaler à son médecin la survenue de palpitations inhabituelles ou d'un malaise. Et de manière générale, il convient d'être plus vigilant dès lors qu'apparaissent QT > 500 ms, bradycardie, hypokaliémie, détérioration des fonctions hépatique et/ou rénale.

Enfin, bien entendu si des symptômes tels que palpitations, vertiges, syncope, convulsions apparaissent, chez un patient prenant au moins une molécule connue pour allonger le QT, l'éventualité d'un LQTS médicamenteux doit être envisagée.

A.1.4) PHARMACOVIGILANCE

Quand un médicament est mis sur le marché, il a été testé au mieux sur quelques milliers de sujets. Au regard de l'incidence des TdP, le fait qu'aucun événement torsadogène ne se soit produit n'est donc pas réellement pertinent. C'est ainsi que des effets indésirables rares mais graves peuvent passer totalement inaperçus des années durant, d'où le rôle primordial des déclarations de pharmacovigilance.

Même en présence d'un cas typique de TdP, confirmer la responsabilité d'un médicament reste délicat. Certains patients cumulent les facteurs de risque. Afin de déterminer si le médicament est impliqué dans le déclenchement de TdP, il convient de vérifier la temporalité : y a-t-il eu une instauration ou une augmentation posologique récente ? Il faut également s'assurer de l'absence d'autres explications possibles. Enfin, l'interruption de l'administration de la molécule doit étayer cette hypothèse, en permettant l'amélioration de l'état du patient.

Lorsqu'ils sont favorisés par un antiarythmique, la majorité des cas de TdP se produisent dans les 48 à 72 heures suivant l'initiation de ce traitement. En revanche, lorsqu'ils sont causés par un autre médicament pris par voie orale, seuls 19 % apparaissent dans les 72 premières heures. 60 % surviennent même plus d'une semaine après l'initiation [Viskin *et al.* 2003].

Concernant les épisodes se déclenchant après plusieurs mois de traitement, la plupart du temps, des facteurs de risque additionnels sont apparus.

En France, le taux annuel de déclarations de LQTS et de TdP est d'environ 0,8/1 000 000. Mais seulement 1/3 d'entre elles sont effectivement avérées [Molokhia *et al.* 2008]. Par ailleurs, d'après les estimations, seuls 1 à 10 % des cas de TdP médicamenteuses seraient rapportés auprès de la Food and Drug Administration (FDA) [Pearson *et al.* 2005]. Parmi les principales causes de sous-déclaration, on retrouve le manque de temps. Le cas échéant, il faut également penser à évoquer l'hypothèse d'un épisode de TdP, ce qui en pratique est très loin d'être systématique. Un autre facteur pouvant influer sur les déclarations de pharmacovigilance est la gravité de l'effet indésirable. Plus il est sévère, plus il aura tendance à être rapporté. De ce fait, il est probable que les épisodes de TdP n'ayant pas entraîné de FV soient encore moins souvent notifiés. Enfin, les médicaments nouvellement commercialisés font généralement l'objet de plus de vigilance [De Bruin *et al.* 2005]. Puis, elle s'estompe généralement avec le temps.

Parmi les cas de TdP spontanément déclarés auprès des centres de pharmacovigilance internationaux, plus de la moitié concernent des antiarythmiques de classe III [Molokhia *et al.* 2008]. Ces derniers sont effectivement bien connus pour être particulièrement à risque de TdP. Mais lorsque des TdP n'ont pas encore été rapportées comme effet indésirable d'un tel médicament, il est d'autant plus difficile de penser à établir un lien entre les deux. On constate toutefois une augmentation du nombre de déclarations, après une sensibilisation médiatique à cet effet indésirable [Pearson *et al.* 2005].

Autre aperçu des notifications effectuées, entre 1969 et 1998, 2194 cas de TdP ont été rapportés auprès de la FDA [Fung *et al.* 2000 ; Shah *et al.* 2004]. Un quart d'entre elles mettait en cause des médicaments à visée cardiaque. De plus, 93 % ont été émises entre 1988 et 1998. Cela montre bien que l'influence médiatique conditionne, au moins

en partie, la vigilance des professionnels de santé.

A.2) MOLÉCULES À RISQUE

L'inhibition des courants potassiques repolarisants correspond au mécanisme d'action des antiarythmiques de classe III. L'allongement du QT peut, dans ce cas, se retrouver associé à un bénéfice thérapeutique. Mais pour ce qui est des molécules n'ayant pas d'indication en cardiologie, l'allongement du QT est un effet indésirable et indésirable.

Notons que la plupart des médicaments ayant été impliqués dans des cas de TdP sont, à des concentrations thérapeutiques ou relativement proches, des bloqueurs du canal potassique hERG. Etant donné que ce canal véhicule un courant sortant repolarisant, l'antagoniser peut effectivement conduire à une prolongation de la repolarisation ventriculaire.

A.2.1) CLASSIFICATION SUIVANT LE RISQUE

La liste de médicaments pouvant prolonger la durée de l'intervalle QT ne cesse de s'allonger. Régulièrement actualisée, elle est consultable sur le site internet crediblemeds.org. Incontestablement, il s'agit du site de référence lorsque l'on souhaite se renseigner sur le potentiel torsadogène d'une molécule. Les médicaments y sont d'ailleurs catégorisés suivant le risque leur étant associé.

- ◆ Risque avéré
- ◆ Risque possible : le médicament allonge le QT, mais il n'y a pas de donnée corroborant son implication dans des cas de TdP.
- ◆ Risque conditionnel : le médicament allonge le QT, mais c'est uniquement en présence de conditions favorisantes (hypokaliémie, bradycardie, interaction médicamenteuse, overdose) qu'il peut devenir torsadogène.

En annexe sont joints des tableaux listant les molécules concernées par l'allongement du QT.

Sur *crediblemeds.org*, une 4ème catégorie est retrouvée : celle des médicaments à éviter chez les patients avec un LQTS congénital. Elle comporte tous les médicaments appartenant aux différentes catégories sus-citées, ainsi que des molécules sympathomimétiques.

Toutefois, l'un des petits incovénients de ce site référence est qu'il n'y a pas de stratification directe du risque torsadogène, au sein d'une même classe thérapeutique.

Concernant les interactions pharmacodynamiques, il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir en fonction du niveau de risque des molécules associées.

Néanmoins, certains préconisent de ne pas associer 2 molécules appartenant aux catégories suivantes : risque avéré, risque possible, diurétiques autres que les épargneurs potassiques [Schächtele *et al.* 2016].

Au vu du nombre conséquent de molécules capables de prolonger la durée de l'intervalle QT, intégrer aux logiciels de prescription et de dispensation une fonction pour détecter ces molécules, et préciser le niveau de risque associé, pourrait améliorer la prévention des TdP.

A.2.2) PRÉCISIONS ADDITIONNELLES

A.2.2.1) ANTIARYTHMIQUES

Entre 1 et 5 % des patients, traités par des antiarythmiques (AA) qui allongent le QT, développeraient des TdP [Behr *et al.* 2013].

Avant l'initiation de tels traitements, une supplémentation en potassium est généralement conseillée, de sorte que la kaliémie soit d'au moins 4 mmol/L.

A.2.2.1.1) ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE I

Les AA de classe IA bloquent les canaux sodiques et potassiques.

À faibles doses, c'est le blocage de I_{Kr} qui prédomine. Par contre, plus leurs concentrations plasmatiques sont importantes, plus ils sont en mesure d'inhiber les courants sodiques dépolarisants [Gupta *et al.* 2007].

C'est pourquoi les TdP ont tendance à survenir à des concentrations basses voire subthérapeutiques. En situation de surdosage, le ralentissement de la conduction donne plutôt lieu à des arythmies autres que des TdP.

La quinidine, AA de classe IA, est capable d'inhiber plusieurs courants potassiques repolarisants : I_{to} , I_{Ks} et surtout I_{Kr} [Tisdale *et al.* 2011]. Mais à des concentrations plus importantes, elle réduit aussi le courant I_{Na} [Antzelevitch *et al.* 1994]. La prolongation du QT induite est donc plus marquée à de basses FC [Jurkiewicz *et al.* 1993].

La quinidine fait partie des molécules les plus souvent impliquées dans les TdP iatrogènes : incidence estimée entre 1,5 et 8,8 % [Haverkamp *et al.* 2000 ; Schwartz *et al.* 2016 ; Yamaguchi *et al.* 2001]. Et la majorité de ces TdP se produisent effectivement à des concentrations basses voire subthérapeutiques. Précisons que ses concentrations plasmatiques thérapeutiques sont comprises entre 2 et 6 mg/L (soit 6.2 et 18.5 μ mol/L) [d'après Drugs.com]. Enfin, dans une indication de fibrillation auriculaire, on observe une mortalité trois fois plus importante [Nachimuthu *et al.* 2012].

Ainsi, compte tenu du risque encouru par le patient, il peut être justifié d'effectuer l'initiation du traitement en milieu hospitalier et de procéder à une surveillance les 2-3 premiers jours. De même, en période de wash-out, la vigilance se doit d'être accrue.

Les TdP sous AA de classe IB sont extrêmement rares. Qui plus est, elles ne sont pas précédées de pauses, pourtant si souvent retrouvées [Jackman *et al.* 1988].

Sous AA de classe IC, la plupart des événements indésirables cardiaques sont des arythmies autres que des TdP [Jackman *et al.* 1988].

A.2.2.1.2) ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE III

Le mécanisme d'action des AA de classe III résulte essentiellement de l'allongement de la phase 3 du PA, consécutive à l'inhibition du courant I_{Kr} . La prolongation du QT est ainsi dose-dépendante.

Aux concentrations thérapeutiques, la durée du QT est augmentée en moyenne de 10 à 15 % (soit 60 à 80 ms) [Fossa *et al.* 2004 ; Fujiki *et al.* 1994]. Notons que cet allongement moyen est bien plus conséquent que les allongements induits par les molécules à visée non cardiovasculaire, ayant fait l'objet de retraits du marché.

De plus, l'inhibition de I_{Kr} est d'autant plus prononcée que la FC est basse [Nachimuthu *et al.* 2012]. C'est la "reverse use dependence".

Dernièrement, il a été rapporté que certains AA de classe III seraient capables de renforcer le courant sodique tardif dépolarisant, via l'inhibition de la phosphoinositide 3-kinase [Pezhouman *et al.* 2015].

Avec les AA de classe III, la frontière entre effet antiarythmique et effet proarythmique est parfois facilement franchissable. C'est pourquoi, chez les sujets présentant une réserve de repolarisation réduite (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, ...), avec de base un intervalle QT dans les limites normales hautes, il pourrait être souhaitable d'éviter l'instauration d'un traitement par AA de classe III [Elming *et al.* 2002].

Sous sotalol, le risque de TdP est estimé entre 0,8 et 3,8 % [Gupta *et al.* 2007]. Administré sous forme de mélange racémique, le D-sotalol inhibe I_{Kr} tandis que le S-sotalol est β -bloquant [Cubeddu 2009].

Lorsqu'un traitement par sotalol est initié chez un patient présentant des facteurs de risque de TdP, certains préconisent de l'hospitaliser pendant 3 jours afin de procéder à une surveillance ECG [Gupta *et al.* 2007].

L'amiodarone fait figure d'exception. Elle inhibe I_{Kr} , I_{Ks} et est bradycardisante. Mais à côté de cela, c'est un bloqueur modéré de I_{Na} et $I_{Ca-L'}$ diminuant entre autres le

risque d'EAD [Wallis 2010]. Elle est également dotée de propriétés alpha et β -bloquantes, et la "reverse use dependence", c'est à dire l'inhibition plus prononcée de I_{Kr} à de basses FC, n'est pas des plus évidentes [Cubeddu 2009 ; Nachimuthu *et al.* 2012]. L'allongement de la durée du PA touche préférentiellement les couches de cellules épicardiques et endocardiques. Ainsi, l'hétérogénéité de la repolarisation des différents cardiomyocytes s'en voit finalement réduite. Le myocarde devient moins vulnérable aux phénomènes de réentrée et cela explique pourquoi, malgré une franche prolongation de la durée du QT, l'amiodarone n'est que si rarement associée à des TdP.

Chez des patients ayant préalablement développé des TdP sous AA de classe IA, le recours à l'amiodarone ne favorise pas la récurrence de tels épisodes [Hii *et al.* 1992] et constitue une alternative thérapeutique à considérer. Bien qu'induisant un allongement du QT comparable, l'amiodarone n'accroît pas la dispersion transmurale de la repolarisation, contrairement aux AA de classe IA.

A.2.2.1.3) ANTIARYTHMIQUES DE CLASSE IV

Cette classe correspond aux inhibiteurs calciques.

Concernant le vérapamil, aux concentrations thérapeutiques, la fraction libre inhibe les courants I_{Kr} et I_{Ca-L} avec une affinité comparable [Fossa *et al.* 2004]. Il n'accroît donc pas la dispersion transmurale de la repolarisation, et ne serait ainsi pas torsadogène. Il n'a d'ailleurs jamais été mis en cause dans un cas de TdP [Witchel 2011].

A.2.2.1.4) DIGOXINE

La digoxine réduit l'expression membranaire des canaux potassiques hERG, par inhibition du trafic protéique [Cubeddu 2016]. On retrouve moins de canaux fonctionnels en surface, et cela se traduit par un allongement du QT. Au niveau du myocarde, elle inhibe également la Na/K ATPase [Vella *et al.* 1999].

La Na/K ATPase est une pompe transmembranaire permettant d'expulser 3 Na^+ vers le secteur extracellulaire, en échange de 2 K^+ arrivant dans le milieu intracellulaire. Ces transferts se font contre les gradients électrochimiques.

Lorsque la Na/K ATPase est inhibée, le milieu intracellulaire reste riche en Na^+ . Ces ions vont quand même pouvoir être expulsés vers le compartiment extracellulaire grâce à l'échangeur Na/Ca, fonctionnant alors en mode inversé. Cela aboutit à une élévation de $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{intracellulaire}}$ à l'activation des protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline dépendantes, à un renforcement des courants dépolarisants $I_{\text{Ca-L}}$ et I_{Na} tardif, et facilite la survenue d'EAD. D'autant plus dans un contexte où le PA est déjà allongé.

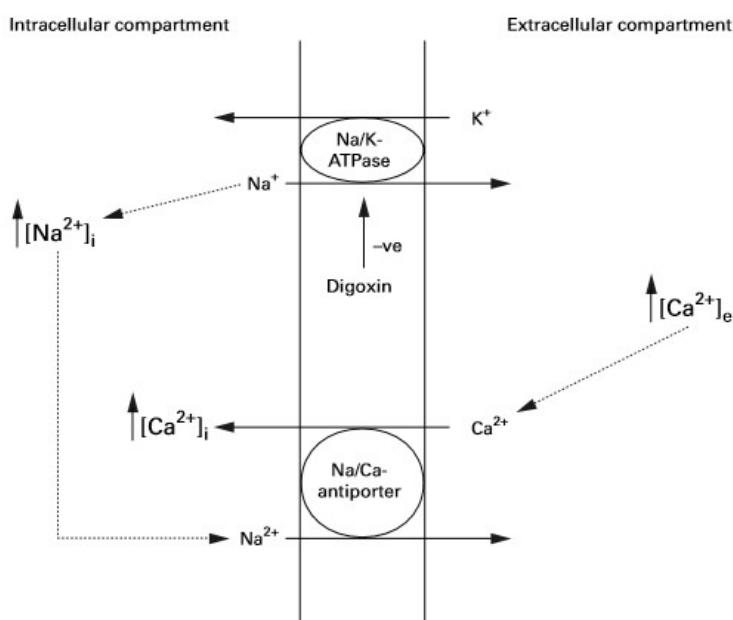


Figure 21 : Élévation de $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{intracellulaire}}$ sous digoxine [Vella *et al.* 1999]

De surcroît, une hypokaliémie potentialise la toxicité de la digoxine.

Enfin, son indication même fait qu'elle est employée dans des pathologies cardiaques, facteur de risque de TdP.

Voilà pourquoi, en dépit du fait que la digoxine a déjà été associée à des raccourcissements de la durée de l'intervalle QT, il arrive aussi qu'elle soit retrouvée dans des cas de TdP [Aström-Lilja *et al.* 2008].

A.2.2.2) ANTIBIOTIQUES

Une publication [Justo *et al.* 2006] a passé en revue la littérature, dans le but de s'intéresser tout particulièrement aux TdP induites par une antibiothérapie. Sur 78 cas identifiés, 50 étaient imputables à un macrolide, 25 à une fluoroquinolone, 2 à l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, 1 au métronidazole.

N'étaient considérés comme facteurs de risque de TdP que :

- ✗ sexe féminin
- ✗ pathologie cardiaque avancée
- ✗ hypokaliémie
- ✗ traitement par un digitalique
- ✗ co-administration d'une molécule allongeant le QT et/ou inhibitrice enzymatique des principaux cytochromes concernés
- ✗ forme subclinique de LQTS congénital

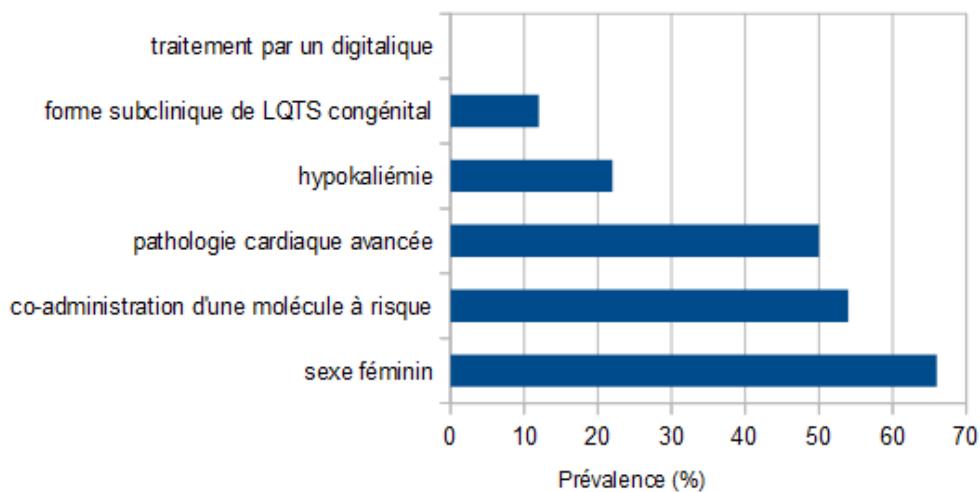


Figure 22 : TdP induites par un macrolide : prévalence des facteurs de risque [Justo et al. 2006]

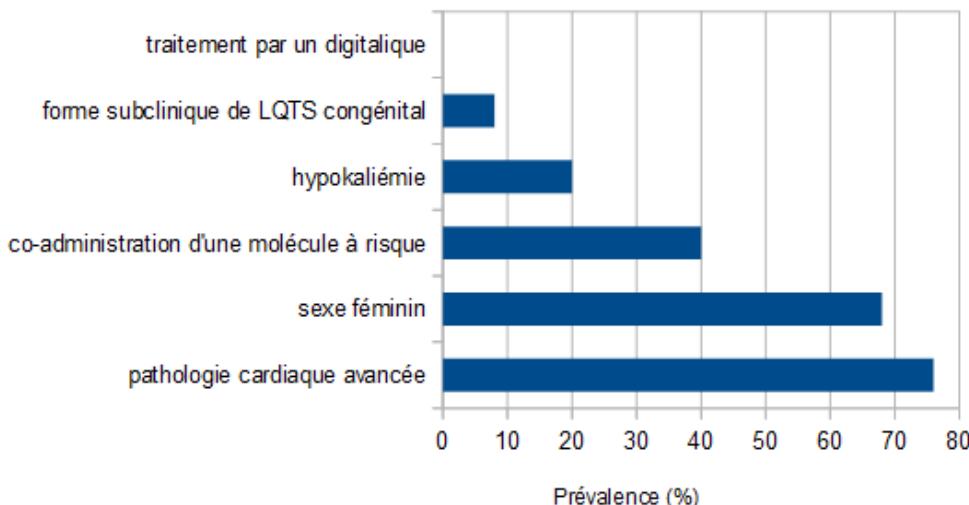


Figure 23 : TdP induites par une fluoroquinolone : prévalence des facteurs de risque [Justo et al. 2006]

Tous les macrolides peuvent allonger l'intervalle QT [Hancox *et al.* 2013].

L'érythromycine est un faible bloqueur de I_{Kr} [Roden *et al.* 2005]. A des concentrations plus importantes, elle peut bloquer I_{Na-L} , limitant la prolongation du QT [De Ponti *et al.* 2000]. Mais c'est aussi un puissant inhibiteur enzymatique. Elle est donc source d'interactions pharmacocinétiques, en sus des interactions pharmacodynamiques. Tout comme la clarithromycine. Quant à l'azithromycine, elle semble avoir une affinité plutôt faible pour le canal hERG. Le risque proarythmique apparaît moindre par rapport aux autres macrolides, en particulier chez des sujets jeunes en bonne santé. Elle a néanmoins déjà été impliquée dans des cas de TdP [Hancox *et al.* 2013].

Si l'on classait les macrolides suivant leur propension à allonger le QT et à favoriser les TdP, on obtiendrait : érythromycine > clarithromycine > roxithromycine > azithromycine [Cubeddu 2016]. Même si, sur *crediblemed.org*, ces 4 molécules sont groupées ensemble dans la catégorie "risque avéré".

Des cas sporadiques de TdP ont été rapportés avec certaines fluoroquinolones.

Les notifications de TdP sous moxifloxacine (Izilox), auprès de la FDA, sont d'environ 1 pour 1 000 000 de prescriptions [Haverkamp *et al.* 2012 ; Lawrence *et al.* 2006]. L'incidence de TdP sous ciprofloxacine est, elle, estimée à 0,3 cas pour 10 000 000 de prescriptions [Redfern *et al.* 2003]. Mais les données rapportées étant insuffisantes,

l'implication de la ciprofloxacine n'a pu être confirmée. En outre, ciprofloxacine, lévofloxacine et ofloxacine ne sont capables d'inhiber le courant I_{Kr} qu'à des concentrations supra-thérapeutiques.

Là encore, si l'on classait les fluoroquinolones suivant leur potentiel à inhiber I_{Kr} on obtiendrait : moxifloxacine > lévofloxacine > ciprofloxacine > ofloxacine [Cubeddu 2016]. Sur *crediblemed.org*, ces fluoroquinolones sont considérée comme étant à "risque avéré", à l'exception de l'ofloxacine qui, elle, n'est que possiblement à risque.

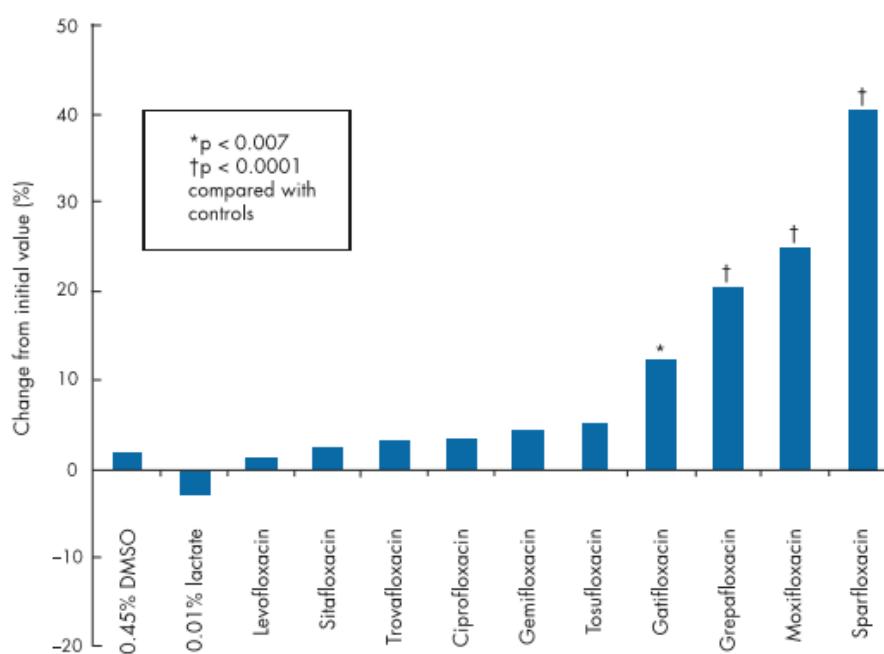


Figure 24 : Comparaison de l'effet de fluoroquinolones sur la durée de l'intervalle QT [Yap *et al.* 2003] L'association triméthoprime/sulfaméthoxazole a déjà été associée à des prolongations de l'intervalle QT. Mais cela reste rare [Cubeddu 2016].

A.2.2.3) ANTIDÉPRESSEURS [DANIELSSON *ET AL.* 2016]

Passons aux antidépresseurs. Ce sont les tricycliques qui sont le plus souvent associés à une prolongation du QT [Nachimuthu *et al.* 2012]. Qui plus est, en cas d'overdose, une toxicité cardiaque a été constatée. On a ainsi longtemps pensé que c'est avec les tricycliques que le risque proarythmique est le plus prononcé.

Or, plusieurs récentes études rendent compte d'une toxicité cardiaque également observable avec les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine. Et surtout, ces derniers

seraient associés à un plus grand nombre de morts subites.

Un changement de paradigme est donc en train de s'opérer, concernant le potentiel arythmogène des antidépresseurs.

Tous les antidépresseurs tricycliques peuvent allonger le QT, même si cela s'observe plus fréquemment en cas de surdosage.

Ce sont des bloqueurs des canaux potassiques hERG. Certains peuvent aussi inhiber I_{Ca-L} , limitant alors l'impact sur la repolarisation ventriculaire.

Par ailleurs, ils s'opposent à l'ouverture des canaux sodiques rapides, lors de la phase 0 du PA. La conduction s'en voit ralentie et, sur un ECG, cela se traduit par l'élargissement du complexe QRS. D'autres arythmies peuvent se développer.

L'amitriptyline et la maprotiline sont les antidépresseurs tricycliques les plus retrouvés dans les cas de LQTS acquis et/ou de TdP. La clomipramine, elle, semble être la molécule allongeant le moins la durée du QT [Beach *et al.* 2013].

Pour ce qui est des inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS), exception faite de la paroxétine, tous sont suspectés d'allonger le QT [Beach *et al.* 2013]. Pour le citalopram (mélange racémique de R et de S-citalopram), c'est même confirmé et un surdosage peut conduire à des TdP. En l'occurrence, c'est l'un de ses métabolites, le didesméthyl-citalopram (ou DDCT), qui est en cause. Le risque est plus élevé pour les métaboliseurs ultra-rapides du CYP 2D6. Avec l'escitalopram (S-citalopram), la situation devrait être comparable.

Dès 2011, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), en accord avec l'EMA (agence européenne du médicament) ont formulé, dans une lettre destinée aux professionnels de santé, quelques recommandations visant à prévenir le risque torsadogène. L'allongement du QT semblant être ici dose-dépendant, une réduction du risque passe par une réduction des posologies :

- citalopram : 40 mg/jour est la nouvelle dose maximale, sauf chez les sujets de plus de 65 ans et/ou insuffisants hépatiques pour qui elle est désormais de 20 mg/jour.

- escitalopram : 20 mg/jour reste la dose maximale, sauf chez les sujets de plus de 65 ans et/ou insuffisants hépatiques pour qui elle est désormais de 10 mg/jour.

Concernant la fluoxétine, les conséquences de l'inhibition de I_{Kr} sont atténuées par le blocage de canaux calciques. Enfin, la sertraline est peu concernée par les interactions médicamenteuses. En outre, aucune donnée fiable corroborant un allongement du QT induit par cette molécule n'a pu être trouvée, du moins pour l'instant. Elle représente donc une thérapeutique de choix, lorsqu'un antidépresseur est indiqué chez des patients présentant une vulnérabilité augmentée aux TdP.

Bien que la venlafaxine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), puisse allonger la durée du QT, elle n'a encore jamais été impliquée dans des TdP, et ce même en situation de surdosage [Waring *et al.* 2010].

Une étude cas-témoins suédoise [Danielsson *et al.* 2016], menée à l'échelle nationale et ayant inclus près de 300 000 sujets âgés de plus de 65 ans, et décédés entre 2008 et 2013, s'est notamment intéressée aux antidépresseurs à risque torsadogène. Une fois les facteurs confondants identifiés, il en est ressorti qu'en présence d'antidépresseurs catégorisés comme à "risque avéré" ou à "risque possible" sur *crediblemeds.org*, le risque de mortalité est plus élevé, comparativement aux antidépresseurs à "risque conditionnel" ou non à risque.

Mirtazapine et citalopram étaient les antidépresseurs les plus prescrits. Et c'est eux qui ont été associés aux risques relatifs de décès les plus importants. Une autre étude comparable, britannique cette fois-ci, aboutit aux mêmes conclusions. Rappelons que sur *crediblemeds.org*, ces deux molécules sont respectivement répertoriées comme étant à "risque possible" et à "risque avéré."

Revenons à l'étude suédoise. Elle s'est aussi proposée de stratifier le risque de mortalité associé à quelques antidépresseurs potentiellement torsadogènes. On retrouve, de la molécule la plus à risque à la molécule la moins à risque : mirtazapine, citalopram, sertraline, amitryptiline.

A.2.2.4) ANTIPSYCHOTIQUES

Certains antipsychotiques allongent le QT de manière dose-dépendante, et plusieurs ont déjà été associés à la survenue de TdP. On peut notamment citer la chlorpromazine (LARGACTIL), le dropéridol (DROLEPTAN), l'halopéridol (HALDOL), le pimozide (ORAP), ... Ce sont le dropéridol et l'halopéridol IV qui semblent avoir le risque torsadogène le plus prononcé [Gupta *et al.* 2007]. Pourtant, en l'absence de facteur de risque supplémentaire, la prolongation moyenne du QT n'est que de 15 à 30 ms [Nachimuthu *et al.* 2012]. Cela peut sembler peu significatif au regard des variations circadiennes de la durée du QT.

Une publication [Vieweg *et al.* 2009] s'est intéressée aux cas de LQTS et/ou de mort subite rapportés dans la littérature, et ayant touché des sujets d'au moins 60 ans sous antipsychotiques. Sur 11 cas à l'issue fatale, 8 ont concerné des patients sous halopéridol IV. Il faut néanmoins prendre en considération le fait que l'halopéridol IV est généralement administré à des sujets particulièrement mal-en-point. Ils sont donc susceptibles de présenter plusieurs facteurs de risque additionnels. Les TdP secondaires à l'halopéridol IV apparaissent habituellement dans les 15 à 220 min qui suivent son administration. Il est également ressorti qu'en l'absence d'autre facteur de risque de TdP, une dose cumulée allant jusqu'à 2 grammes ne nécessite pas de monitorage ECG [Nachimuthu *et al.* 2012].

Une autre publication affirme que per os, à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg, l'halopéridol ne semble pas impacter la durée du QT [Ando *et al.* 2005].

Autre cas : celui de la rispéridone. C'est un bloqueur du canal hERG. Mais à des concentrations allant jusqu'à 74 fois sa concentration thérapeutique, elle est dotée de propriétés antiarythmiques et réduit l'instabilité électrique [Fossa *et al.* 2004]. Cela pourrait expliquer pourquoi, malgré le fait qu'elle soit largement employée et qu'elle puisse allonger le QT, un seul cas de TdP a été rapporté dans la littérature [Ravin *et al.* 1997].

	Association with QTc Prolongation	Association with Torsades de Pointes
High risk		
Thioridazine	+++	+++
Haloperidol (IV)	+++	+++
Ziprasidone	+++	+
Moderate risk		
Fluphenazine	++	-
Haloperidol (PO/IM)	++	++
Iloperidone	++	-
Paliperidone	++	-
Risperidone	+	+
Low risk		
Asenapine	+	-
Lurasidone	+	-
Olanzapine	+	+
Quetiapine	+	+
Minimal risk		
Aripiprazole	-	-

IV = intravenous; PO = orally; IM = intramuscularly.

* The relative risks for QTc prolongation may vary depending on dose, concomitant medications, and other medical illnesses.

Tableau 9 : Stratification du risque de prolongation du QT de quelques neuroleptiques [Beach *et al.* 2013]

A.2.2.5) ANTINÉOPLASIQUES [PORTA-SANCHEZ *ET AL.* 2017]

Le trioxyde d'arsenic génère très fréquemment un allongement du QT. Jusqu'à 40 % des patients présenteraient un QT prolongé au-delà de 500 ms [Porta-Sánchez et al. 2017 ; Shah 2002].

Il inhibe I_{Kr} (par liaison directe aux canaux hERG et par réduction du trafic protéique intracellulaire) et I_{Ks} bien qu'il accroisse le courant repolarisant $I_{Na/K}$ [Gupta *et al.* 2007].

Dans une étude [Barbey *et al.* 2003], sur 99 patients exposés, 38 % ont eu leur QT significativement prolongé. 35 % avaient même un QT allongé d'au moins 60 ms. Mais seul 1 patient a présenté un épisode de TdP et ce, dans un contexte d'hypokaliémie. Le risque de TdP associé reste faible. Indiqué notamment dans les leucémies aiguës promyélocytaires, la balance bénéfice/risque du trioxyde d'arsenic apparaît ainsi favorable. Une surveillance ECG (au moins 1 enregistrement par semaine) et électrolytique permettent une gestion optimale du risque arythmique.

Toujours parmi les molécules anticancéreuses, le vandétanib (Caprelsa) - utilisé dans les cancers médullaires de la thyroïde, métastasiques ou non opérables – a déjà été associé à au moins 3 cas de TdP et 9 cas de mort subite [Cubeddu 2016]. A sa commercialisation, la FDA formula des recommandations visant à minimiser le risque arythmique. Celles-ci incluent la réalisation d'un ECG avant l'initiation du traitement. Puis 2 à 4 semaines après. Puis entre les semaines 8 et 12. Puis tous les 3 mois.

Car tout comme d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase et d'autres inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, il peut allonger l'intervalle QT. Mais en l'occurrence, le risque de trouver un intervalle QT prolongé n'est significatif qu'avec le vandétanib et le sunitinib. Notons, au passage, que la plupart de ces molécules sont métabolisées par le CYP 3A4.

Autre molécule connue pour allonger le QT : le nilotinib (Tasigna) - principalement indiqué dans les leucémies myéloïdes chroniques à chromosome Philadelphie. Trois études estiment qu'un allongement d'au moins 60 ms serait observable chez 2 à 8 % des sujets traités.

Le nilotinib est capable de réduire l'expression membranaire de canaux ioniques cardiaques, et ce, qu'ils véhiculent des courants dépolarisants ou repolarisants. Dans le même temps, un accroissement significatif du courant sodique résiduel peut être observé, allongeant de ce fait la durée nécessaire à la repolarisation ventriculaire. Cela serait lié à son action thérapeutique, passant par l'inhibition du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor, ou facteur de croissance épidermique). Il en découlerait une inhibition de la phosphoinositide 3-kinase, dite «PI3K», et une réduction de la phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (la PIP3).

Ce mécanisme nouvellement identifié comme source d'allongement du QT ouvre la perspective de nouvelles études à mener sur les molécules potentiellement torsadogènes [Roden 2016].

Pour ce qui est des anthracyclines, elles ont déjà été impliquées dans des cas de TdP. Elles favoriseraient, en outre, l'inhibition du courant I_{Kr} par les molécules qui en sont capables [Cubeddu 2016]. Mais malgré leur emploi assez courant, il ne semble pas y avoir de sur-risque de TdP.

De manière générale, que ce soit avec les molécules anticancéreuses anciennes et, d'autant plus, avec les nouvelles thérapies ciblées, il est commun de retrouver une prolongation du QT. Néanmoins, un QT dépassant les 500 ms sera surtout observé lors d'un traitement par thérapie ciblée, avec une incidence comprise entre 0 % et 5,2 % selon les molécules. Quant aux risques d'arythmie et de décès attribuables à un allongement du QT, ils sont extrêmement faibles. Du moins, d'après ce qui est rapporté dans la littérature.

Classification	Drug
High risk (>10% incidence)	Arsenic trioxide Bosutinib Capecitabine Cediranib Combretastatin (CA4P) Enzastaurin Vadimezan Vorinostat
Moderate risk (5%–10% incidence)	Belinostat Dasatinib Dovitinib Lenvatinib Sorafenib Sunitinib Vandetanib
Low risk (1%–5% incidence)	Aflibercept Imatinib Lapatinib Nilotinib Nintedanib Paclitaxel Panobinostat Ponatinib Romidepsin Vemurafenib
Very low risk (<1% incidence)	Anthracyclines Fluorouracil Afatinib Ceritinib Crizotinib Fludarabine Pazopanib Pertuzumab Trastuzumab

Tableau 10 : Estimation du risque de prolongation du QT, au décours d'un traitement par diverses molécules antinéoplasiques D'après une revue de la littérature [Porta-Sánchez *et al.* 2017].

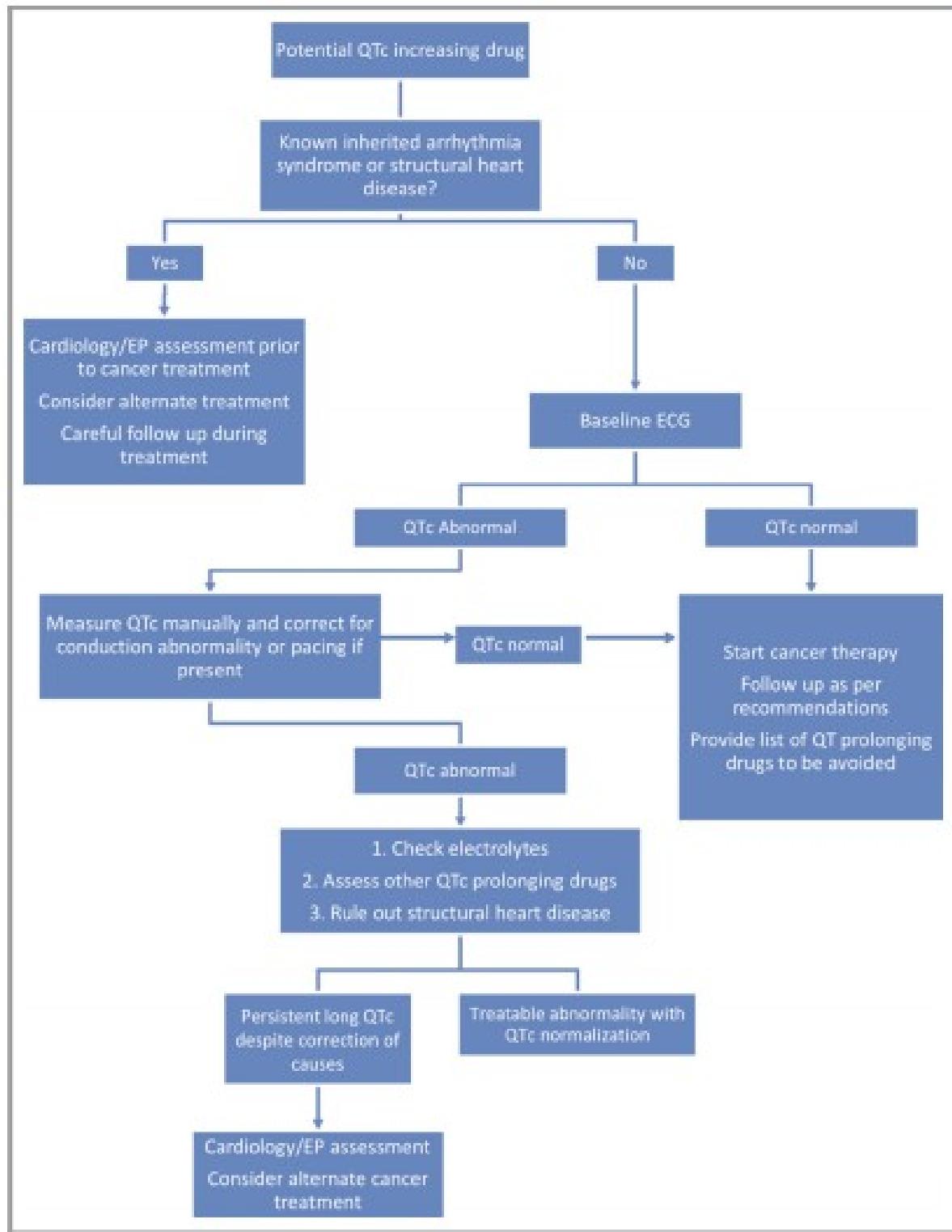


Figure 25 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des patients traités par une molécule antinéoplasique reconnue comme étant capable d'allonger le QT [Porta-Sanchez *et al.* 2017]

NB : les patients peuvent être soit à risque de connaître un allongement du QT induit par cette molécule, soit avoir un QT allongé par la molécule.

A.2.2.6) MÉTHADONE

Plus de 80 % des patients sous méthadone auraient un QT prolongé, comparativement à des sujets de même sexe et de même âge [Maremmani *et al.* 2005 ; Sticherling *et al.* 2005].

Une analyse rétrospective [Ellen *et al.* 2005] portant sur les cas d'allongement du QT et/ou de TdP sous méthadone, déclarés auprès de la FDA entre 1969 et octobre 2002, a montré que 24 % d'entre eux se sont produits aux concentrations thérapeutiques habituellement recommandées (60-100 mg/j). Qui plus est, 5 % sont même survenus à des concentrations subthérapeutiques.

Une autre étude, prospective cette fois [Sticherling *et al.* 2005], s'est intéressée à 1800 sujets recevant de la méthadone comme traitement de substitution. 0,3 % ont connu un épisode de TdP dont l'issue a failli être fatale, suite à une dégénérescence en fibrillation ventriculaire. En moyenne, la dose employée était de 268 ± 190 mg/j. Les TdP n'ont pas fait suite à l'initiation du traitement, mais sont apparues quand des facteurs de risque supplémentaires se sont adjoints. Les plus fréquemment retrouvés étaient l'administration d'autres médicaments allongeant le QT (dans cette population, certains antibiotiques et antiviraux sont particulièrement impliqués dans cette interaction pharmacodynamique ; qui plus est, certains sont également des inhibiteurs enzymatiques, et donc source d'interactions pharmacocinétiques par la même occasion), la consommation de cocaïne, et une hypokaliémie.

Préalablement à l'instauration d'une thérapeutique par méthadone, effectuer un ECG est recommandé. Puis il est préconisé de réitérer le monitorage ECG un mois après l'initiation. Puis de manière annuelle [Tisdale 2016].

La méthadone bloque préférentiellement le canal potassique hERG. Un comble réside dans le fait que l'héroïne aurait un effet inhibiteur sur le canal hERG 100 fois moins prononcé.

La méthadone est principalement métabolisée par les CYP34A, CYP2B6 et CYP2C19. Administrée sous forme de mélange racémique, son effet opiacé est essentiellement dû à l'énanthiomère R. L'inhibition de I_{Kr} est, elle, majoritairement causée par l'énanthiomère S.

Il a été observé que substituer une dose de (R,S)-méthadone par une demi-dose de (R)-méthadone conduit à un raccourcissement de la durée du QT [Ansermot *et al.* 2010]. Et, les métaboliseurs lents pour le CYP 2B6 (6 % de la population caucasienne) [Sticherling *et al.* 2005] ont un QT davantage allongé, imputable à l'accumulation de (S)-méthadone. C'est pourquoi, préférer le recours à la (R)-méthadone pourrait permettre de limiter les risques cardiaques. Non commercialisée en France, elle l'est en Allemagne.

A.2.2.7) COCAÏNE

A de plus faibles doses (usage récréatif, injection IV), la cocaïne allonge la durée de repolarisation ventriculaire, consécutivement à l'inhibition de I_{Kr} . En présence d'autres facteurs de risque, des TdP peuvent apparaître. A haute dose (overdose), la cocaïne bloque les canaux sodiques, et peut-être même les canaux calciques. Cela contrebalance les effets de l'inhibition de I_{Kr} voire accélère la repolarisation. Par contre, le complexe QRS étant élargi, cela signe une vitesse de conduction ralentie et d'autres arythmies sont susceptibles de se développer [Bauman *et al.* 2002]. Ceci n'est pas sans rappeler ce qu'il se produit avec la quinidine.
Par ailleurs, l'effet chronotrope négatif de la cocaïne potentialise la survenue de TdP pause-dépendantes. Enfin, notons qu'elle inhibe le CYP 3A4 [Sticherling *et al.* 2005].

A.2.2.8) DIVERS

L'alfuzosine, ou encore des inhibiteurs de la PDE5, peuvent allonger la durée du QT à leurs concentrations thérapeutiques. Certains présument que cela résulterait de leurs effets sur le système nerveux autonome, ou bien d'une estimation du QT faussée par l'accélération de la FC pouvant être engendrée [Fossa *et al.* 2005].

D'autres classes pharmacologiques sont associées à une prolongation du QT, indépendamment d'une antagonisation des canaux hERG. Leurs actions sur la FC et/ou les hormones sexuelles en seraient responsables [Darpö *et al.* 2014]. C'est le cas avec

les agonistes β_2 et β_3 -adrénergiques (augmentation de $[Ca^{2+}]_{\text{intracellulaire}}$), les analogues de la GnRH et de la somatostatine, les modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate.

Outre l'hypokaliémie qu'ils sont susceptibles d'induire, les diurétiques peuvent allonger le QTc par leurs propriétés intrinsèques.

A.2.3) CAS DU CISAPRIDE ET DE LA TERFÉNADINE

Intéressons nous brièvement aux cas de deux médicaments ayant fait l'objet de retraits du marché, en raison d'un risque torsadogène jugé inacceptable.

Le cisapride (Prepulsid), stimulant la motricité gastro-intestinale, a été commercialisé aux États-Unis en juillet 1993. Dès 1995, des contre-indications, relatives au risque de TdP, ont été ajoutées au RCP (résumé des caractéristiques du produit) du médicament. Elles ont fait suite à des notifications d'événements indésirables auprès de la FDA. Entre juillet 1993 et décembre 1999, exclusion faite des fibrillations auriculaires et infarctus du myocarde, 341 manifestations cardiaques sérieuses (dont 117 prolongations du QTc et 107 TdP) ont été rapportées à la FDA [Wysowski *et al.* 2001]. 23 % d'entre elles ont connu une issue fatale, directement ou indirectement causée par une arythmie. En janvier 2000, la FDA avait annoncé la tenue prochaine d'un comité consultatif sur les médicaments, pour reconstruire la sécurité d'emploi du cisapride. En mars 2000, le laboratoire commercialisant ladite molécule a pris les devants, en décidant de procéder à son retrait du marché américain. En France, il aura fallu attendre mars 2011 pour son arrêt total de commercialisation.

Revenons sur les 341 déclarations de pharmacovigilance. En plus du cisapride, les prescriptions de 37 % des patients comportaient également un inhibiteur enzymatique. Le délai médian d'apparition de l'effet indésirable cardiaque était alors de 5 jours, contre 14 jours pour les patients ne recevant pas d'inhibiteur enzymatique. A signaler également, après les antiarythmiques, le cisapride était la molécule pour laquelle le plus grand nombre de prolongations du QTc et de TdP avaient été rapportées [Wysowski *et al.* 2001]. Le risque torsadogène semblait avoisiner les 1/120 000 [Viskin

et al. 2003].

La terfénadine (Teldane) a été commercialisée comme antihistaminique de 2^{ème} génération. Plusieurs observations ont montré qu'elle est, habituellement, rapidement métabolisée [Ando *et al.* 2005]. Ses métabolites sont dépourvus d'effet sur la durée du QT. Et c'est l'un des ses métabolites, la féxofénadine (actuellement retrouvée dans Telfast), qui est doté de l'activité antihistaminique. Ainsi la terfénadine n'est à même d'allonger le QT, que dans un contexte où sa métabolisation est ralentie (inhibition enzymatique, insuffisance hépatocellulaire).

Plus particulièrement, la terfénadine bloque les canaux hERG, ce qui amoindrit I_{Kr} . À des concentrations plus élevées, elle inhibe I_{to} , I_{Ks} , I_{K1} , $I_{Na/K}$ ainsi que I_{Na-L} et I_{Ca} [De Ponti *et al.* 2010]. L'inhibition de ces deux derniers courants contrarie, au moins en partie, le ralentissement de la repolarisation ventriculaire. Et bien que n'entraînant qu'une prolongation minime de l'intervalle QT, cette molécule faisait partie des médicaments les plus souvent impliqués dans des cas de TdP [Nachimuthu *et al.* 2012]. Elle aurait d'ailleurs été mise en cause dans environ 350 décès [Witchel 2011].

Malgré tout, les TdP restaient un effet indésirable rare. D'autant plus qu'à des concentrations thérapeutiques, terfénadine et cisapride n'allongeaient, en moyenne, le QT que de 6 ms [Tomás *et al.* 2010]. Une majorité des cas de TdP se sont produits en présence d'un inhibiteur enzymatique. Les concentrations en terfénadine et en cisapride étaient alors respectivement multipliées par au moins 10 et 3 [Fossa *et al.* 2004].

A.3) COURANT I_{Kr}

L'antagonisation des canaux hERG, qui véhiculent le courant I_{Kr} constitue une cible de choix pour les antiarythmiques. Mais le blocage de ce courant, par d'autres médicaments, s'apparente à un événement indésirable.

NOMBREUSES SONT LES MOLÉCULES CAPABLES DE BLOQUER LES CANAUX hERG. CERTAINES PEUVENT SE RÉVÉLER DANGEREUSES, D'AUTRES BEAUCOUP MOINS. AFIN D'ÉVALUER LE RISQUE POTENTIEL, PLUSIEURS POINTS SONT À PRENDRE EN COMPTE :

- LORSQUE LA MOLÉCULE NE DISPOSE QUE D'UNE SEULE VOIE D'ÉLIMINATION, LE RISQUE EST MAJORÉ.
- PLUS LA MARGE ENTRE LA CONCENTRATION THÉRAPEUTIQUE ET LA CONCENTRATION INHIBANT I_{Kr} EST GRANDE, MOINS LE RISQUE EST IMPORTANT.
- D'AUTRES EFFETS DE LA MOLÉCULE (ACTION SUR DIVERS CANAUX IONIQUES CARDIAQUES, ALTÉRATIONS DE LA FC, MODIFICATIONS DE CONCENTRATIONS IONIQUES, ...) PEUVENT IMPACTER LA DURÉE DU PA.

UN MÉDICAMENT N'AYANT QU'UNE SEULE VOIE D'ÉLIMINATION (MÉTABOLISATION PRINCIPALEMENT EFFECTUÉE PAR UN SEUL TYPE DE CYTOCHROME P450, EXCRÉTION EXCLUSIVEMENT RÉNALE, ...) EST PLUS À MÊME DE VOIR SA CONCENTRATION AUGMENTER, EN PRÉSENCE D'UN INHIBITEUR ENZYMATIQUE OU EN CAS DE DÉFAILLANCE ORGANIQUE.

LES AGENTS CAPABLES D'INTERAGIR AVEC LE CANAL hERG, À DES CONCENTRATIONS THÉRAPEUTIQUES VOIRE SUBTHÉRAPEUTIQUES, SONT PLUS À RISQUE DE TDP.

CERTAINS MÉDICAMENTS ALLONGENT L'INTERVALLE QT DE FAÇON DOSE-DÉPENDANTE : PLUS LA DOSE ADMINISTRÉE EST ÉLEVÉE, PLUS LE QT EST LONG. C'EST CE QU'IL SE PASSE LORSQUE L'ON A AFFAIRE À UNE MOLÉCULE N'INHIBANT SIGNIFICATIVEMENT QUE LE COURANT I_{Kr} . AINSI, QUAND L'ALLONGEMENT DU QT N'EST PAS PROPORTIONNEL À LA CONCENTRATION, IL Y A FORT À PARIER QUE LA MOLÉCULE EST CAPABLE DE MODULER PLUSIEURS COURANTS IONIQUES.

A DES CONCENTRATIONS PLUS ÉLEVÉES, CERTAINES MOLÉCULES (PAR EXEMPLE : QUINIDINE ET VÉRAPAMIL) AGISSENT SUR UNE VARIÉTÉ DE CANAUX IONIQUES PLUS IMPORTANTE. DES PHÉNOMÈNES PEUVENT ALORS SE COMPENSER ET LE POTENTIEL ARYTHMOGÈNE S'EN VOIT RÉDUIT. NOTAMMENT, LE BLOCAGE DES CANAUX SORTANTS hERG AURA UN IMPACT MOINDRE, SI DES CANAUX ENTRANTS CALCIQUES OU SODIQUES SONT ÉGALEMENT BLOQUÉS.

D'autres molécules sont capables d'inhiber le courant I_{Kr} par réduction du trafic protéique intracellulaire nécessaire à la constitution de canaux hERG fonctionnels. Quoi qu'il en soit, la durée du QT sera augmentée si le courant I_{Kr} est amoindri et que, dans le même temps, les courants sodiques ou calciques ne sont pas minorés eux aussi.

B) AUGMENTATION DE LA BIODISPONIBILITÉ DE MÉDICAMENTS À RISQUE

B.1) ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

En cas d'administration intraveineuse (IV), le pic de concentration plasmatique est plus important et, atteint plus rapidement [Redfern *et al.* 2003]. Or, quand l'action de la molécule sur les canaux ioniques cardiaques se résume principalement à l'inhibition de I_{Kr} l'allongement du QT, alors dose-dépendant, croît avec la dose administrée.

S'il existe un risque torsadogène avec la molécule à administrer, cette voie sera à éviter au possible [Schwartz *et al.* 2016]

B.2) INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Les interactions pharmacocinétiques altèrent le devenir d'un médicament dans l'organisme. Son absorption, sa diffusion, sa métabolisation ainsi que son élimination peuvent être modifiées.

Les interactions pharmacocinétiques les plus souvent impliquées dans les LQTS acquis concernent les cytochromes P450 3A4 et 2D6 [Aerssens *et al.* 2005]. Le plus fréquemment, c'est donc l'altération de la métabolisation qui est en cause.

En présence d'un inhibiteur enzymatique (ou d'un inducteur, si c'est un métabolite de la molécule-mère qui allonge le QT), les concentrations plasmatiques de la molécule à risque sont augmentées. D'autre part, lorsque deux molécules sont en compétition

pour être métabolisées par le même cytochrome, leurs clairances peuvent s'en voir diminuées. Dans les deux cas, cela conduit à une élévation du risque torsadogène.

Une étude nord-américaine, réalisée à partir de 501 patients en soins intensifs de cardiologie, a estimé que, parmi les sujets présentant un QT d'au moins 500 ms, une interaction pharmacocinétique était présente dans près de 90 % des cas.

A contrario, une étude allemande, s'intéressant à des patients d'au moins 65 ans, n'a retrouvé des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes que chez 0,45 % des quelques 75 000 sujets recevant au moins un médicament à même d'allonger le QT. Et toujours d'après cette étude, la prévalence des interactions pharmacocinétiques, comme facteur de risque de TdP, serait bien plus faible que celle des interactions pharmacodynamiques [Schächtele et al. 2016].

Precipitant drug	Mechanism	QTc interval-prolonging drug
Antifungal agents: Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole	Inhibition of CYP 3A4	Amiodarone Disopyramide Dofetilide Pimozide
Macrolide antibiotics*: Erythromycin Clarithromycin Telithromycin	Inhibition of CYP 3A4	Amiodarone Disopyramide Dofetilide Pimozide
HIV drugs: Atazanavir Darunivir/ritonavir Fosamprenavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir	Inhibition of CYP 3A4	Amiodarone Disopyramide Dofetilide Pimozide
Antidepressants: Bupropion Duloxetine Fluoxetine Paroxetine	Inhibition of CYP 2D6	Flecainide Quinidine Thioridazine
Others: Terbinafine	Inhibition of CYP 2D6	Flecainide Quinidine Thioridazine

*Not azithromycin.

CYP, hepatic cytochrome P-450 enzyme; HIV, human immunodeficiency virus.

Tableau 11 : Interactions pharmacocinétiques les plus à risque de TdP [Tisdale 2016]

B.3) INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Les interactions pharmacodynamiques ont lieu au niveau des sites d'action des médicaments. Il en existe de plusieurs sortes :

- ➔ deux molécules s'antagonisent par leurs effets opposés
- ➔ une molécule accroît la toxicité de l'autre
- ➔ les deux molécules peuvent induire un même effet indésirable, ce qui majore sa probabilité de survenue.

L'association d'un médicament potentiellement torsadogène à une molécule hypokaliémiante, ou encore bradycardisante, constitue une interaction pharmacodynamique qui pourrait favoriser des TdP.

De même, l'association de deux médicaments hypokaliémiants et/ou bradycardisants majore le risque de survenue de effets indésirables considérés comme facteurs de risque de TdP. On est là encore dans le cadre d'une interaction pharmacodynamique.

Parmi les principales molécules hypokaliémiantes, on peut citer les diurétiques thiazidiques et de l'anse, les corticoïdes, les laxatifs stimulants. Quant aux molécules bradycardisantes, le plus souvent il s'agit de : β -bloquants, diltiazem, vérapamil, amiodarone et digoxine [Le Gueut 2017].

Enfin, en raison de leurs effets additifs, la prescription concomitante d'au moins deux médicaments torsadogènes, ou tout du moins connus pour allonger le QT, augmente le risque de survenue de TdP.

B.4) POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES DES CYTOCHROMES

Certains cytochromes (CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, ...) sont enclins au polymorphisme génétique. Notamment, 5 à 10 % de la population caucasienne sont considérés comme métaboliseurs lents pour le CYP 2D6 [Deneer *et al.* 2011 ; Nachimuthu *et al.* 2012] et, suivant l'origine ethnique, jusqu'à 20 % des sujets peuvent être concernés. Si une molécule, susceptible d'allonger l'intervalle QT, est d'emblée active, ces sujets seront plus exposés à un risque de TdP.

Ne connaissant pas à l'avance le phénotype du patient pour les différents cytochromes, il est nécessaire de bien prendre en compte la tolérance au traitement avant de procéder à un ajustement posologique.

B.5) INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE ET/OU RÉNALE [Buyse *et al.* 2007 ;

Vidal.fr]

Une atteinte hépatique a des répercussions sur plusieurs paramètres pharmacocinétiques. Notamment, l'amoindrissement de la synthèse de protéines plasmatiques et donc l'augmentation de la fraction libre, la réduction de l'activité enzymatique hépatique, et la diminution du débit sanguin hépatique concourent à éléver les concentrations plasmatiques médicamenteuses.

De même, en cas d'insuffisance rénale, les paramètres pharmacocinétiques sont modifiés. Le volume de distribution peut être augmenté. La fixation aux protéines plasmatiques est quant à elle réduite, tout comme le sont la métabolisation, le nombre de néphrons fonctionnels, le débit de filtration glomérulaire, et l'excrétion rénale de médicaments.

C'est pourquoi, compte tenu d'un risque de surdosage majoré, il conviendra d'employer les molécules pouvant allonger le QT avec d'autant plus de précautions, et d'adapter les doses.

Par exemple, en cas d'insuffisance rénale, l'administration des molécules suivantes devrait se faire à posologie réduite : ciprofloxacine, disopyramide, éribuline, flécaïnide, fluconazole, lévofloxacine, sotalol, vandétanib [Cubeddu 2016 ; Tisdale 2016].

C) SEXE FÉMININ

C.1) GÉNÉRALITÉS

65 à 75 % des TdP induites par les médicaments concernent les femmes, et ce, quelle que soit l'indication des médicaments. C'est le facteur de risque le plus fréquemment associé aux TdP iatrogènes [Gupta *et al.* 2007].

En général, les femmes ont un intervalle QT plus long que celui des hommes (de 10 à 20 ms) alors même que leur FC est plus rapide [Larsen *et al.* 1998]. De plus, lorsque la FC ralentit, l'allongement de la durée de leur QT s'accentue davantage.

A la puberté, l'intervalle QT des individus de sexe masculin se raccourcit en moyenne de 20 ms [Vieweg *et al.* 2013]. En revanche, dès la cinquantaine, les différences relatives à la durée du QT, suivant le sexe, tendent à s'atténuer. La testostérone semble ainsi impliquée, et il apparaît évident que les hormones sexuelles expliquent au moins partiellement ces fluctuations.

Précisons que chez la plupart des espèces, y compris chez les humains, les mâles ont des concentrations en estradiol similaires ou légèrement inférieures aux concentrations basses des femelles. L'ordre de grandeur est donc le même. Par contre, les hommes ont une concentration en testostérone 10 à 20 fois supérieure à celle des femmes [Coker 2008]. Cela peut avoir son importance pour interpréter des résultats expérimentaux.

C.2) DENSITÉS EN COURANTS IONIQUES

Plusieurs études ont montré que les différences concernant la durée de repolarisation persistent même après castration des animaux [Pham *et al.* 2001]. Cela suggère que des facteurs, autres que les hormones stéroïdiennes, jouent également un rôle.

Chez les lapins, les densités en courants repolarisants I_{Kr} , I_{K1} et I_{to} des myocytes ventriculaires des femelles sont réduites par rapport à celles des mâles. A contrario, on observe une régulation positive, ou une activité augmentée, de l'isoforme alpha-1 de la pompe Na/K ATPase [Abi-Gerges *et al.* 2004].

Plusieurs autres études animales ont montré, elles aussi, une moindre densité en courant I_{Kr} chez les femelles [Pietilä *et al.* 2002]. Et il a été constaté que la repolarisation ventriculaire mettait plus de temps à se dérouler. La "réserve de repolarisation" apparaît donc réduite.

C.3) OBSERVATIONS CHEZ L'ANIMAL

Le 17-β-estradiol est capable de bloquer les courants repolarisants I_{to} , I_{K1} , I_{Ks} et I_{Kr} [Coker 2008]. Le blocage de I_{Kr} est toutefois moindre par rapport à celui de I_{Ks} . A côté de cela, il est aussi capable d'inhiber le courant dépolarisant I_{Ca-L} .

Une expérience menée sur des lapins [Tisdale *et al.* 2011] a montré qu'en cas de pré-traitement par quinidine, l'administration chronique d'estradiol accentue la prolongation de la durée du PA. Tandis que l'administration chronique de progestérone la prévient. Pour ce qui est de la co-administration d'estradiol et de progestérone, elle accentue la prolongation de la durée du PA. En l'occurrence, ici, la progestérone ne permet pas de contrer les effets de l'estradiol.

C.4) OBSERVATIONS CHEZ L'HOMME

Pour les femmes touchées par un LQTS congénital, le risque de survenue d'un événement cardiaque, dont des TdP, est moindre pendant une grossesse [Ciaccio 2011]. Mais en période de post-partum, la concentration en progestérone chute. Le risque est alors accru. Il serait multiplié par 40, comparativement au risque encouru avant la grossesse [Rashba *et al.* 1998]. D'où l'intérêt, soit dit en passant, de poursuivre un traitement par β-bloquant.

Une autre étude affirme qu'en période de post-partum, le risque d'événement cardiaque ne serait multiplié "que" par 3, comparativement au risque encouru avant la grossesse. Les femmes touchées par un LQT2 et/ou nullipares seraient particulièrement concernées [Seth *et al.* 2007].

Entre les femmes pré et post-ménopausées, il n'y aurait pas de différence significative de la durée du QT. Cela est en faveur d'un rôle limité des oestrogènes.

De plus, une étude en cross-over, ayant enrôlé plus de 34 000 femmes ménopausées, a montré que celles qui prennent un traitement hormonal substitutif, combinant œstrogènes et progestérone, ne présentent pas d'altération notable de la durée du QT. Et celles ne recevant que des œstrogènes ont un QT plus long de 3 à 4 ms en moyenne. La progestérone antagoniserait ainsi l'effet des œstrogènes sur la durée du QT. Mais cet effet des œstrogènes apparaît bien trop faible pour expliquer la propension augmentée des femmes à développer des TdP [Jonsson *et al.* 2010].

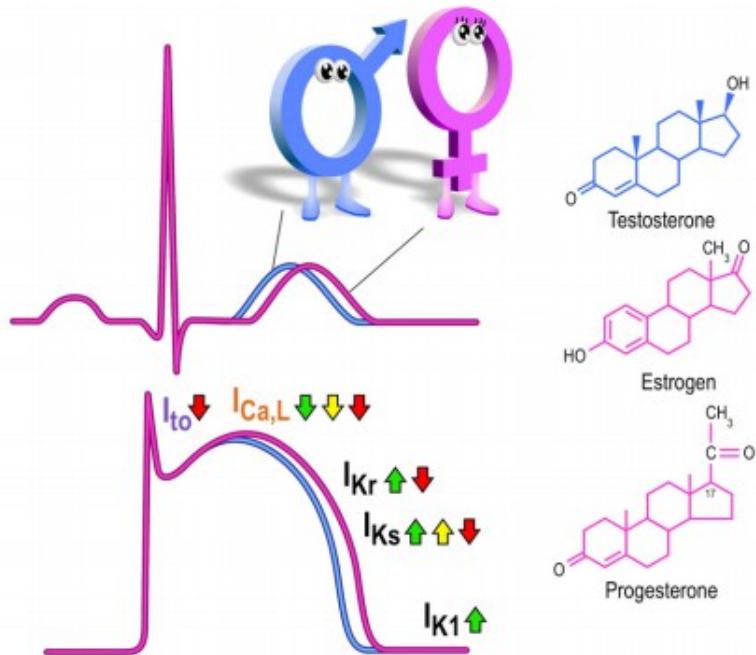
Plusieurs études ont montré que des femmes virilisées, c'est à dire avec des taux d'androgènes élevés, présentent un raccourcissement du QT par rapport aux femmes normales. Il en est de même avec les femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques, associé à un taux de testostérone libre augmenté.

Quant aux hommes castrés, leurs intervalles QT sont plus longs que ceux des hommes non castrés [Coker 2008].

Il a également été fait mention du fait que les bodybuilders se dopant avec des stéroïdes androgènes anabolisants ont un QT raccourci de 50 à 55 ms, par rapport aux bodybuilders non dopés et à un groupe contrôle d'hommes non sportifs [Bigi *et al.* 2009].

Enfin, l'administration de testostérone réduirait le blocage des canaux hERG, induit par des neuroleptiques [Abi-Gerges *et al.* 2004].

C.5) HORMONES SEXUELLES ET REPOLARISATION CARDIAQUE : CONCLUSIONS



Purple: larger current reported in males \blacktriangleleft Testosterone causes up/down regulation
Orange: larger current reported in females \triangleright Progesterone causes up/down regulation
Black: no intrinsic differences reported \rightarrow Estrogen causes down regulation

Figure 26 : Résumé de l'influence des hormones sexuelles sur les courants ioniques cardiaques [Jonsson et al. 2010]

Dans la littérature scientifique, beaucoup de publications viennent se contredire. Il est donc bien difficile de savoir ce qu'il en est vraiment. Quelques points ressortent malgré tout.

L'estradiol endogène ne perturbe pas la durée du QT de manière significative, même si des taux élevés d'œstrogènes peuvent réduire le courant I_{Kr} . Il potentialise aussi

l'allongement du PA induit par les médicaments allongeant le QT, et plus particulièrement par ceux dont l'allongement est bradycardie-dépendant [Cubeddu 2016].

D'un point de vue quantitatif, la progestérone est l'hormone sexuelle la plus abondante. Sa structure androgène est similaire à celle de la testostérone. Elle semble exercer un effet protecteur, dans la mesure où elle est capable de majorer le courant I_{Ks} afin de contrecarrer un ralentissement de la repolarisation [Pedersen et al. 2007].

Cela illustre bien le concept de "réserve de repolarisation".

La testostérone accélère la repolarisation en réduisant I_{Ca-L} et en augmentant I_{Kr} et I_{Ks} . Ce raccourcissement de l'intervalle QT participe à rendre les hommes moins vulnérables aux TdP.

L'effet des androgènes sur la repolarisation cardiaque apparaît comme étant plus marqué que celui des œstrogènes [Coker 2008]. Mais déterminer la réelle influence exercée par chacune de ces hormones sur la repolarisation n'est vraiment pas des plus évidents. Par exemple, la testostérone peut être convertie en 17- β -estradiol. Quant à la progestérone, elle a un rôle précurseur dans la synthèse d'œstrogènes, d'androgènes et d'autres hormones stéroïdiennes.

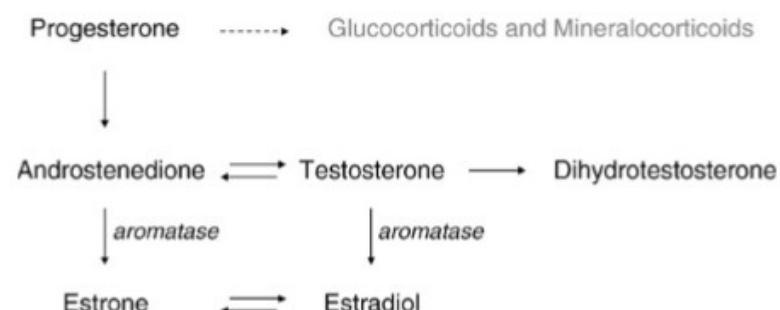


Figure 27 : Inter-conversion des hormones sexuelles [Coker *et al.* 2008]

Toujours au sujet de la durée de repolarisation ventriculaire, il a été évoqué par plusieurs que le ratio progestérone/estradiol serait finalement plus déterminant que les concentrations absolues de ces deux hormones [James *et al.* 2003].

D) ÂGE [Deneer *et al.* 2011]

Chez l'enfant en bas-âge, une prolongation du QT est associée à un risque de mort subite multiplié par 40. En effet, une étude prospective portant sur plus de 33 000 nouveau-nés [Schwartz *et al.* 1998] a montré que durant la première semaine de vie, si le QT dépasse les 440 ms, le risque de mort subite du nourrisson est multiplié par 47 chez les garçons et par 33 chez les filles. D'autre part, au cours du second mois, la durée du QT s'allonge avant de retrouver ses valeurs initiales vers le sixième mois. Ce QT plus long coïncide avec le pic de fréquence de mort subite du nourrisson [Schwartz *et al.* 1998].

Chez le sujet âgé (le plus souvent, référence est faite à un sujet de 65 ans et plus), on observe également un allongement du QT, dont l'origine est très probablement multifactorielle. Les hormones sexuelles semblent impliquées. Tout comme les femmes sont confrontées à une chute du taux d'oestrogènes circulants à la ménopause, les hommes connaissent eux un déclin de leur testostéronémie.

En outre, les modifications physiologiques inhérentes au vieillissement altèrent la pharmacocinétique (résorption, distribution et élimination) des molécules, ainsi que leur pharmacodynamie (les médicaments peuvent avoir des effets différents sur l'organisme, de ceux retrouvés au sein d'une population normale). A cela peuvent s'ajouter les répercussions d'une insuffisance rénale et/ou hépatique. Enfin, la plupart du temps, on a affaire à des patients polypathologiques et polymédiqués. Les interactions médicamenteuses sont donc en sus favorisées. Notamment, il est fréquent qu'une hypokaliémie iatrogène potentialise le risque de TdP.

Nous n'aborderons pas les bouleversements physiologiques et leurs conséquences sur la pharmacologie, sujet bien trop dense et complexe en soit. Voilà juste quelques petites remarques.

Le vieillissement s'accompagne de modifications électriques et structurales du myocarde. Les récepteurs aux catécholamines deviennent également moins sensibles. La durée du PA s'allonge. Cela peut altérer la pharmacodynamie de certains traitements.

Concernant la pharmacocinétique :

- La fixation aux protéines plasmatiques varie selon l'état physiologique et pathologique du sujet. Elle a tendance à s'amoindrir avec l'âge, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de molécules allongeant le QT. Cela peut notamment s'expliquer par un amaigrissement ou une insuffisance rénale, donnant lieu à une hypoalbuminémie. Un défaut de synthèse de protéines plasmatiques peut aussi résulter d'une insuffisance hépatique.
- Pour ce qui est de la métabolisation des médicaments, il est commun que des réactions de phase I, impliquant les cytochromes, soient altérées chez un sujet âgé. En revanche, les réactions de phase II, dites de conjugaison, ne le sont que beaucoup plus rarement.

En somme, les sujets âgés présentent des facteurs de risque additionnels de TdP. Mais les données dont l'on dispose à l'heure actuelle sont insuffisantes pour permettre l'élaboration de recommandations leur étant spécifiques, vis-à-vis des molécules potentiellement torsadogènes.

Une étude bavaroise [Schächtele *et al.* 2016], portant sur une large cohorte de patients gériatriques (plus de 130 000), a montré que, chez les sujets âgés, la prescription de médicaments pouvant allonger la repolarisation ventriculaire est très fréquente. Une majorité (59%) reçoit au moins une molécule connue pour allonger le QT ; plus d'1 patient sur 5 en reçoivent même au moins deux. Parmi les molécules classées comme à risque avéré sur *crediblemeds.org*, les plus communément retrouvées étaient le citalopram, l'escitalopram et l'amiodarone. Et au regard de ce taux important de co-prescriptions de médicaments potentiellement torsadogènes, chez des sujets présentant déjà une vulnérabilité augmentée, l'élaboration d'un plan de gestion du risque proarythmique se justifie d'autant plus.

E) TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES

E.1) HYPOKALIÉMIE

E.1.1) GÉNÉRALITÉS

L'hypokaliémie est le trouble électrolytique le plus fréquemment retrouvé, chez les sujets hospitalisés. 3 % seraient déjà en hypokaliémie à leur admission, et plus d'1 patient sur 5 serait susceptible de le devenir au cours de son séjour hospitalier [Faculté de médecine Montpellier-Nîmes 2006].

A noter également que 20 % des sujets de plus de 70 ans, traités par des diurétiques non épargneurs potassiques, présenteraient une hypokaliémie [SFAR 1999].

Entre 3,5 et 2,5 mmol/L, on parle d'hypokaliémie modérée. En deçà de 2,5 mmol/L, on considère qu'elle est sévère.

K^+ est le principal ion intracellulaire. A tel point que le potassium extracellulaire représente à peine 2 % du pool potassique total. La kaliémie n'est donc pas toujours des plus fiables pour juger d'une potentielle carence.

On pense néanmoins qu'une kaliémie abaissée de 0,3 mmol/L pourrait correspondre à un déficit d'environ 100 mmol de K^+ pour l'organisme [Unwin *et al.* 2011]. Par exemple, une kaliémie à 2 mmol/L traduirait une carence en K^+ de l'ordre de 500 mmol.

En cas de traitement chronique par un diurétique potentiellement hypokaliémiant, une supplémentation systématique pourrait être envisagée. Il a cependant été rapporté que, pour prévenir ou corriger une hypokaliémie induite par un diurétique, préférer un diurétique épargneur potassique s'avère plus efficace qu'ajouter une supplémentation en K^+ [Potassium/magnesium depletion 1987].

E.1.2) ÉTIOLOGIES

On peut considérer qu'il existe deux grandes étiologies pour les hypokaliémies : l'hypokaliémie par déplétion (pertes en K^+ supérieures aux apports) et l'hypokaliémie par transfert (passage excessif de K^+ du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire).

Déplétion en potassium :

- Apports diminués (cela ne suffit généralement pas à générer une hypokaliémie, car l'excrétion rénale s'adapte) :

- Régime pauvre en fruits et légumes
- Alcoolisme chronique

- Pertes augmentées (majoritairement rénales, moins fréquemment gastro-intestinales et/ou cutanées) :

- Stimulation accrue des récepteurs minéralocorticoïdes :

- Hyperaldostéronisme primaire : syndrome de Conn, hyperplasie surrénalienne
- Hyperaldostéronisme secondaire

L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde, synthétisée par la glande corticosurrénale. Elle stimule la Na/K ATPase et accroît la perte urinaire en potassium. Sa sécrétion est notamment majorée en cas de perte conjointe d'eau et de sodium. Un hyperaldostéronisme secondaire peut être retrouvé au décours de vomissements ou diarrhées, d'un traitement chronique par diurétique non épargneur potassique, d'une insuffisance cardiaque ou hépatique, d'une sténose de l'artère rénale, ...

- Hypercorticisme : syndrome de Cushing, corticothérapie, grande consommation de glycyrrhizine (régissois, pastis sans alcool)
- Hyperréninisme : hypertension maligne, sténose de l'artère rénale
- Syndrome de Liddle

- Diminution de la réabsorption de sodium :

- Iatrogénie médicamenteuse

Prise de diurétiques thiazidiques ou de l'anse ; perfusion de pénicillines, d'aminosides, d'amphotéricine B, ...

- Syndrome de Bartter
- Syndrome de Gitelman

- Hypomagnésémie

42 % des hypokaliémies chroniques seraient associées à une hypomagnésémie [Grant *et al.* 1991].

- Acidose métabolique chronique
- Vomissements répétés ou abondants
- Diarrhées abondantes, abus de laxatifs
- Polyurie aiguë
- Sudation excessive
- Brûlure étendue

Captation cellulaire excessive :

- Alcalose respiratoire (suite à une hyperventilation) ou métabolique
- Insulinémie augmentée

En post-prandial, l'insuline tient un rôle déterminant, tant pour le contrôle de l'équilibre glycémique que pour la régulation de la kaliémie.

L'insuline stimule la Na/K ATPase, ainsi que l'échangeur Na^+/H^+ . Elle permet l'entrée couplée de potassium et de glucose dans les cellules.

Ainsi, lorsque l'on a recours à une perfusion pour corriger une hypokaliémie, on évite les solutés glucosés car ils pourraient aggraver l'hypokaliémie. On opte pour du KCl (ou du KHCO_3 en cas d'acidose métabolique, faisant par exemple suite à des diarrhées).

- Perfusion de glucose
- Stimulation accrue des récepteurs β_2 -adrénergiques
- Surdosage en chloroquine (hypokaliémie sévère), rispéridone, quétiapine, césium, barium
- Paralysie périodique hypokaliémique (ou maladie de Westphal)
- Thyrotoxicose

Une hypokaliémie chronique est mieux tolérée qu'une hypokaliémie d'apparition

brutale. En effet, en cas d'installation progressive, une diffusion passive de K^+ , du milieu intracellulaire vers le secteur extracellulaire, a le temps de se mettre en place. Le potentiel de repos s'abaisse et les cellules sont moins excitables.

E.1.3) EFFETS SUR LA REPOLARISATION [PEZHOUMAN ET AL. 2015]

L'hypokaliémie s'accompagne d'une réduction du courant I_{Kr} . De prime abord, cela peut paraître surprenant. Des considérations purement électrochimiques voudraient plutôt que les courants potassiques sortants soient renforcés. Deux mécanismes peuvent expliquer cet effet paradoxal [Kannankeril *et al.* 2010] :

- Les ions K^+ et Na^+ sont en compétition pour se lier au canal hERG. En cas de

kaliémie réduite, le taux de fixation de Na^+ est augmenté. Cet ion inhibe le courant I_{Kr}

- Les canaux hERG se désactivent plus rapidement.

De surcroît, ce courant résiduel étant plus facile à endiguer, une hypokaliémie potentialise le blocage de I_{Kr} par des médicaments - et notamment par des antiarythmiques de classe III. Une diminution de I_{K1} est également retrouvée.

En parallèle, un autre mécanisme fait que qu'une hypokaliémie, même modérée, rend possible la survenue d'EAD. Plus précisément, l'hypokaliémie inhibe la pompe Na/K ATPase. Il en découle une augmentation de la concentration intracellulaire en sodium. Puis, via l'échangeur Na/Ca fonctionnant alors en mode inversé, c'est au tour de la concentration intracellulaire en calcium de croître. Cela permet l'activation de protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline dépendantes. La phosphorylation des canaux calciques et sodiques peut se faire, avec pour résultat un renforcement des courants dépolarisants $I_{\text{Ca-L}}$ et I_{Na} tardif. Un rétrocontrôle positif entretient l'activation des protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline dépendantes, ce qui ne fait qu'amoindrir davantage une "réserve de repolarisation" déjà amoindrie.

Et dans un tel contexte, où les courants repolarisants sont minorés, alors même que les courants dépolarisants sont majorés, les EAD sont tout particulièrement favorisées.

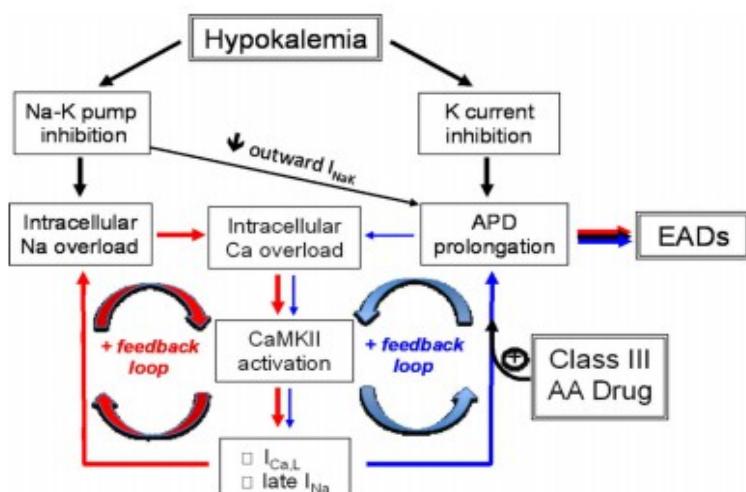


Figure 28 : Effets de l'hypokaliémie sur les courants ioniques cardiaques [Pezhouman *et al.* 2015]

E.2) HYPOMAGNÉSÉMIE [Koide *et al.* 1981 ; Potassium/magnesium depletion 1987]

Une hypomagnésémie correspond à une concentration sanguine en magnésium inférieure à 1,6 mg/dL (ou 0,66 mmol/L).

Une hypomagnésémie est fréquente chez les sujets alcooliques. Les sujets alcooliques présentent d'ailleurs plus fréquemment un intervalle QT allongé. Il n'y aurait néanmoins pas de lien avec les troubles électrolytiques induits (hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie). L'allongement du QT persiste même après une période d'abstinence relativement longue (plus de 35 jours). Il semble qu'il soit plutôt associé à une cardiopathie organique, générée par la consommation chronique d'alcool. Des dommages hépatiques peuvent aussi accentuer les effets sur le QT de certains médicaments.

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont parfois eux aussi responsables d'hypomagnésémie. Elle peut n'apparaître que plusieurs mois, voire plusieurs années, après le début du traitement [Unwin *et al.* 2011].

Le magnésium est un cofacteur activateur de la Na/K ATPase. Lors d'une carence en Mg^{2+} , la fuite urinaire de K^+ est augmentée. Cela contribue à aggraver une hypokaliémie existante. Indirectement, une hypomagnésémie aura les mêmes conséquences sur la repolarisation qu'une hypokaliémie.

D'ailleurs, en cas de carence en magnésium associée, une supplémentation potassique ne permet pas de rectifier une déplétion en K^+ . La kaliémie se voit effectivement augmenter mais, au niveau des cellules musculaires, la déplétion persiste. Une supplémentation en magnésium est indispensable pour corriger ces deux désordres ioniques. Rappelons que 42 % des hypokaliémies chroniques seraient associées à une hypomagnésémie [Grant *et al.* 1991].

D'autre part, signalons qu'il n'existe pas de corrélation entre $[Mg^{2+}]_{\text{extracellulaire}}$ et $[Mg^{2+}]_{\text{intracellulaire}}$. Par exemple, une hypomagnésémie ne s'accompagne pas forcément d'une diminution de $[Mg^{2+}]_{\text{intracellulaire}}$.

Pour ce qui est du potassium, il existe une certaine corrélation entre $[K^+]$ _{extracellulaire} et $[K^+]$ _{intracellulaire}. Mais en présence d'un déséquilibre acido-basique, d'une insuffisance rénale, ou encore d'une carence en magnésium, la corrélation ne tient plus. Ainsi, les ionogrammes sanguins ne reflètent pas toujours la situation au niveau intracellulaire.

E.3) HYPOCALCÉMIE

On parle d'hypocalcémie pour une calcémie en deçà de 8,8 mg/dL (ou 2,20 mmol/L). Attention toutefois car il existe de fausses hypocalcémies. C'est pourquoi il faut s'assurer que, dans le même temps, il n'y ait pas d'hypoalbuminémie.

Pour une estimation non faussée de la calcémie, on peut ainsi soit calculer (à l'aide d'une formule) la calcémie totale corrigée, soit directement doser le calcium ionisé plasmatique (hypocalcémie confirmée s'il est inférieur à 4,4 mg/dL ou 1,10 mmol/L).

Les hypocalcémies n'ont que très rarement été impliquées comme facteur de risque de TdP. Les cas documentés sont extrêmement rares et leur implication n'est pas toujours des plus évidentes [Jackman *et al.* 1988].

Néanmoins, lorsque la calcémie est basse, les effets d'une hypomagnésémie sur la repolarisation se font plus fortement ressentir.

Le calcium extracellulaire stabilise les canaux potassiques voltage-dépendants dans une conformation qui permet leur bon fonctionnement. Le calcium intracellulaire, lui, module les courants I_{Ca-L} et $I_{Na/Ca}$.

Une hypocalcémie allonge le segment ST et, de fait, l'intervalle QT. Mais la morphologie des ondes T, et des éventuelles ondes U, n'est quasiment pas altérée (excepté dans certains cas d'hypoparathyroïdie où l'onde T peut être plate ou de polarité inversée) [Surawicz 1967].

La dispersion transmurale de la repolarisation ne semblerait ainsi pas augmentée. Or, quand l'allongement du QT ne s'accompagne pas d'une augmentation de la dispersion transmurale de la repolarisation, il s'avère au contraire antiarythmique.

Déterminer la réelle implication d'une hypocalcémie dans la survenue de TdP est donc épineux.

F) ORIGINE CARDIAQUE

F.1) TROUBLES DU RYTHME ET DE CONDUCTION

F.1.1) BRADYCARDIE

Plus la FC est lente, plus l'allongement du PA est prononcé. Les courants potassiques repolarisants sont réduits [Jackman *et al.* 1988]. Cela potentialise l'apparition d'EAD.

Il a également été observé que l'allongement de la phase 3 est plus conséquent au niveau des cellules M [Viswanathan *et al.* 2000].

En combinant prolongation du QT et dispersion transmurale de la repolarisation augmentée, une bradycardie ou une pause sinusale ($> 1,2$ seconde) facilitent le développement de TdP. Le risque est particulièrement élevé lorsque l'on retrouve une pause compensatoire, un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) complet, ou encore suite à une cardioversion de fibrillation auriculaire [Topilski *et al.* 2007].

Un BAV correspond à un trouble de la conduction entre oreillettes et ventricules. La transmission de l'influx électrique est défective. Bradycardie chronique et BAV peuvent s'accompagner d'une régulation négative de l'expression des canaux potassiques véhiculant les courants I_{Kr} et I_{Ks} .

F.1.2) TACHYCARDIE

Une FC rapide est associée à un raccourcissement de la durée du PA. Certains courants repolarisants sont augmentés, tandis que les courants dépolarisants sodiques sont réduits. En effet, plusieurs expériences ont montré qu'à des FC soutenues, l'échangeur Na/Ca est principalement dans la configuration où le courant $I_{Na/Ca}$ est sortant [Viswanathan *et al.* 1999]. Il fonctionne alors en mode inversé, et les courants

repolarisants sont augmentés. Cela permet d'évacuer les ions Na^+ qui se sont accumulés dans les cardiomyocytes et accroît $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{intracellulaire}}$.

Par ailleurs, la stimulation des récepteurs β -adrénergiques conduit à une élévation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire. Il en découle une activation plus importante des canaux potassiques véhiculant I_{Ks} [Lerman *et al.* 2001]. Et si la FC est trop rapide pour permettre leur désactivation complète, leur activation résiduelle potentialisera leur activité lors du cycle cardiaque suivant. La repolarisation s'en verra d'autant plus accélérée.

A des FC rapides, le courant I_{Ks} est ainsi le courant repolarisant prédominant. Et étant donné la répartition variable de I_{Ks} suivant le type de cardiomyocytes, une accélération de la FC réduit normalement la durée de repolarisation tout en atténuant la dispersion de la repolarisation.

Les agents sympathomimétiques doivent tout de même être évités chez les sujets ayant des antécédents personnels et/ou familiaux de LQTS. D'une part, dans le cas de figure où la densité en I_{Ks} serait amoindrie, l'augmentation du courant I_{Ks} ne sera que limitée. La stimulation adrénégique ne permettra plus de raccourcir la durée de repolarisation, et le PA sera anormalement long. D'autre part, l'élévation de l'AMPc permet aussi d'accroître la phosphorylation des canaux calciques [Cubeddu 2009]. Cette activation plus importante majore $I_{\text{Ca-L}}$. En présence d'une repolarisation déjà ralentie, les conditions sont optimales pour que des EAD se développent.

F.1.3) FIBRILLATION AURICULAIRE

La récente (quelques heures) cardioversion d'une fibrillation auriculaire (FA) en rythme sinusal constitue un facteur de risque de TdP [Behr *et al.* 2013]. Cela peut paraître surprenant au regard de l'instabilité de la durée PA pendant la fibrillation. Même si le mécanisme par lequel la FA réduit la vulnérabilité aux TdP reste encore indéterminé, la protection conférée serait en lien avec le remodelage électrophysiologique et les modifications structurales accompagnant les FA persistantes [Darbar *et al.* 2008]. Elles permettraient de ne pas accentuer la dispersion transmurale de la repolarisation.

En outre, suite à une cardioversion réussie, la FC est certes plus lente. Toutefois, elle ne l'est pas suffisamment pour expliquer la propension accrue au développement de TdP. Et les données cliniques laissent à penser que la vulnérabilité augmentée n'est que transitoire [Choy *et al.* 1999].

Ainsi, dans les jours qui suivent une cardioversion électrique ou pharmacologique réussie, garder un patient en observation pour une surveillance ECG devrait réduire le risque de TdP.



Figure 29 : ECG d'un patient ayant connu une FA [Darbar *et al.* 2008]

Le tracé supérieur, enregistré lors de la FA, montre une importante instabilité de la durée du PA. Les cycles cardiaques longs et courts s'enchaînent. Néanmoins, la durée des intervalles QT n'est que faiblement impactée.

Les tracés intermédiaire et inférieur ont été enregistrés après cardioversion pharmacologique par du sotalol. On observe une prolongation substantielle de la durée des intervalles QT (QT allant jusqu'à 640 ms), qui débouche ici sur un épisode de TdP.

F.2) CARDIOPATHIES ORGANIQUES

Les cardiopathies organiques (cardiomyopathie, valvulopathie, hypertrophie ventriculaire, insuffisance cardiaque, ...) s'accompagnent d'une adaptation de l'expression des canaux ioniques cardiaques [Gupta *et al.* 2008]. Une ischémie peut, elle aussi, générer des modifications structurelles du cœur et aboutir à un remodelage ionique [Cubeddu 2009] : le fonctionnement des canaux potassiques cardiaques est altéré, ce qui conduit à un allongement de la durée de repolarisation [Elming *et al.* 2002].

D'après une revue de publications scientifiques [Viskin *et al.* 2003], jusqu'à 42 % des TdP induites par un médicament n'étant pas à visée cardiaque, se produiraient chez des sujets atteints par une cardiopathie structurelle. Chez ces patients, le recours à des diurétiques hypokaliémiants est d'ailleurs très fréquent. C'est pourquoi, en cas d'adjonction d'une molécule pouvant allonger le QT, une supplémentation potassique au long cours est fortement conseillée.

De plus, pour ces patients, on dispose généralement déjà d'enregistrements ECG. Il est donc recommandé d'inspecter ces derniers, à la recherche d'anomalies de la repolarisation ventriculaire.

F.2.1) INSUFFISANCE CARDIAQUE

Chez les patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, le risque de TdP serait multiplié par 2 ou 3, comparé au risque d'individus en bonne santé [Tisdale 2016].

En cas d'insuffisance cardiaque (IC), on observe une régulation négative des courants repolarisants I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to1} et une régulation positive de I_{Ca-L} [Nachimuthu *et al.* 2010].

Rappelons qu'en cas de prédominance des courants dépolarisants, les EAD sont facilitées.

Par contre, lorsque l'IC devient sévère, I_{Ca-L} s'affaiblit, peut-être pour préserver le myocarde [Tsuzi *et al.* 2000]. La prolongation du PA est alors plus limitée.

L'IC s'accompagne aussi de troubles hydro-électrolytiques. Le volume du liquide extracellulaire étant augmenté, les concentrations plasmatiques en sodium, potassium et magnésium sont abaissées. A cela peuvent s'ajouter des désordres électrolytiques iatrogènes.

Les patients insuffisants cardiaques, avec une hypokaliémie, sont particulièrement à risque de TdP. Et pour cause, l'activation des protéines kinases Ca^{2+} /calmoduline dépendantes (CAMKII) est essentielle au développement d'EAD. Or, une insuffisance cardiaque chronique et une hypokaliémie, même modérée, sont toutes deux indépendamment associées à des taux plus élevés de CAMKII activées. L'apparition d'EAD n'en est que potentialisée.

F.2.2) HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

Tout comme dans l'IC, on constate une régulation négative des courants potassiques repolarisants et une régulation positive de $I_{\text{Ca-L}}$ [Nachimuthu *et al.* 2010]. L'intervalle QT est donc prolongé.

Lors d'une hypertrophie ventriculaire, surtout gauche, l'influx cellulaire de Ca^{2+} via l'échangeur Na/Ca est majoré. Il s'agit d'un mécanisme d'adaptation face à un défaut de contractilité cardiaque [Sipido *et al.* 2000]. Mais cela contribue à rendre le cœur plus vulnérable aux arythmies. Notamment, la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique étant potentialisée, le déclenchement d'EAD est facilité. Et plus le dysfonctionnement ventriculaire gauche est sévère, plus la prévalence et la sévérité des arythmies ventriculaires qui en découlent sont importantes [Vermeulen *et al.* 1994].

Deux études danoises [Pedersen *et al.* 2007] se sont intéressées à des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche, pour lesquels un traitement par dofétilide (AA de classe III, anciennement commercialisé en France) allait être entrepris. Les sujets qui, suite à l'administration d'une première dose de dofétilide, avaient un QT dépassant les 500 ms ou augmenté d'au moins 20 %, ont été exclus de ces études. Plusieurs groupes de patients, avec un QT d'au moins 400 ms, ont ensuite été comparés.

Il en est ressorti que sous dofétilide, en présence d'une insuffisance cardiaque de classe III ou IV (stade fonctionnel NYHA), femmes et hommes encourent un risque torsadogène de respectivement 10 et 5 %. De plus, les sujets touchés par une insuffisance cardiaque chronique sont plus à risque de TdP que ceux ayant récemment connu un infarctus du myocarde. Dans les deux cas, l'incidence des TdP se réduit fortement au-delà de la première semaine de traitement.

F.3) INFARCTUS DU MYOCARDE

La prolongation du QT faisant suite à un infarctus du myocarde (IDM) est fréquente mais généralement modérée. Cependant, il arrive parfois qu'elle soit importante et que des TdP surviennent. Cela se produirait en raison de prédispositions génétiques.

Afin d'étayer cette hypothèse, une étude [Crotti *et al.* 2012] s'est voulue de comparer deux groupes de patients, en phase sub-aiguë d'un IDM (J2 à J11). Le premier groupe est constitué de sujets ayant développé des TdP. Le second est un groupe contrôle : aucune arythmie n'est survenue dans les jours qui ont suivi l'IDM. Dans ces deux groupes, ethnicité et âge des sujets, localisation de l'IDM, traitement de reperfusion, fraction d'éjection du ventricule gauche, sont comparables.

Sur 13 patients ayant été confrontés à des TdP, il s'est avéré que 2 étaient touchés par une forme subclinique de LQTS congénital. Parmi les 11 patients restants, 9 (soit 82 %) étaient porteurs du polymorphisme KCNH2-K897T, contre 35 % dans le groupe contrôle. Ce polymorphisme fréquent avait déjà été fortement soupçonné d'aggraver la présentation des LQTS congénitaux [Halkin *et al.* 2001]. Dans un contexte d'ischémie, il accentuerait aussi la perte de fonctionnalité des canaux hERG. Et en phase sub-aiguë d'un IDM, les individus porteurs du polymorphisme KCNH2-K897T auraient un risque 8 fois plus élevé de développer des TdP.

De plus, tous les sujets ayant eu des TdP présentaient un QT > 480 ms. L'utilisation conjointe de ces deux paramètres pourraient donc permettre la détection de patients à risque torsadogène particulièrement élevé, dans les jours suivant un IDM. Précisons que dans ces jours qui font suite à un IDM, un remodelage électrique temporaire s'opère et altère la "réserve de repolarisation". Il est ainsi susceptible de dévoiler une prédisposition génétique.

En l'absence de troubles électrolytiques et de traitement par un médicament connu pour allonger le QT, une prolongation significative du QT dans les jours qui suivent un IDM doit faire suspecter une prédisposition génétique au LQTS.

Si l'allongement persiste au-delà du dixième jour et que des TdP ont eu lieu, la pose d'un pacemaker ou d'un DAI est à envisager [Halkin *et al.* 2001].

F.4) AUTRES

Les maladies cardiovasculaires s'accompagnent fréquemment d'une déplétion en K⁺ et en Mg²⁺. Ces troubles peuvent résulter d'une iatrogénie médicamenteuse, d'une hyperaldostéronémie secondaire, ...

Les coronaropathies sont associées à une altération du fonctionnement du système parasympathique, ce qui peut influer sur la durée du QT [Murakawa *et al.* 1992].

Un QT allongé peut également être retrouvé en présence d'un prolapsus mitral, d'une myocardite, ... Des épisodes récurrents de TdP lors d'une myocardite, causée par le virus coxsackie B3, ont d'ailleurs été rapportés [Antzelevitch *et al.* 1994].

G) POLYMORPHISMES AFFECTANT LES CANAUX IONIQUES CARDIAQUES

En plus des mutations affectant les gènes modulant l'activité des canaux ioniques cardiaques, certains polymorphismes de ces mêmes gènes peuvent eux aussi accroître la vulnérabilité aux LQTS acquis [Aerssens *et al.* 2005].

C'est le cas de :

- KCNE2-T8A, retrouvé chez 1 à 2 % des populations noire et caucasienne
- KCNE1-D85N, retrouvé chez 1 à 2 % de la population noire et 2 à 7 % des caucasiens
- KCNQ1-G643S, retrouvé chez 9 % des japonais
- SCN5A-S1102Y, retrouvé chez 13 % de la population afro-américaine

La fréquence des variants alléliques augmentant la susceptibilité de développer un LQTS acquis est globalement plus élevée parmi la population caucasienne. Lors d'études cliniques, il conviendrait de prendre en compte la potentielle influence de l'ethnicité, afin de ne pas sous-estimer ou surestimer un risque arythmogène.

D'autre part, des travaux [Tomas *et al.* 2010] ont montré que le génotypage de NOS1AP pourrait améliorer la stratification du risque cardiaque, chez les sujets touchés par un LQT1, LQT2 ou LQT3. En effet, les variants génétiques rs4657139 et rs16847548 sont associés à un QT plus long, de 7 à 8 ms en moyenne. Les allèles rs4657139 et rs10494366 sont également plus fréquemment retrouvés parmi les sujets ayant connu des événements cardiaques (syncope, TdP, arrêt cardiaque). Enfin, l'intérêt de ce génotypage s'est révélé particulièrement intéressant pour les patients présentant un QT < 500 ms. L'influence des variants alléliques était alors plus perceptible.

Certains variants de NOS1AP sont également associé à un risque d'allongement du QT accru au décours d'un traitement par amiodarone, et à un risque de mort subite d'origine cardiaque plus élevé [Roden 2016].

En clinique, cela pourrait être utile afin de mieux appréhender le risque encouru par les patients concernés par un LQTS congénital, et aider au choix de la stratégie thérapeutique à adopter.

A signaler, la mutation KCR1-I447V pourrait quant à elle réduire le risque de TdP médicamenteuses [Roden *et al.* 2005].

Le développement de la pharmacogénomie devrait de ce fait permettre une meilleure identification préalable des sujets présentant une susceptibilité augmentée aux TdP iatrogènes.

H) PERTURBATIONS GLYCÉMIQUES ET DIABÈTE

L'hypoglycémie a été associée, à plusieurs reprises, à un allongement du QT. Cela serait en lien avec l'activation du système sympathique engendrée [Desouza *et al.* 2003]. En effet, pour contrer l'hypoglycémie, une libération de catécholamines a lieu. Et comme déjà abordé plus tôt, cela favorise l'apparition d'une hypokaliémie et par conséquent, le ralentissement de la repolarisation.

D'autre part, une corrélation positive entre hyperglycémie et augmentation de la durée du QT a également été constatée [Pickham *et al.* 2014 ; Marfella *et al.* 2000]. De même, par rapport à la population générale, le QT des sujets atteints de diabète non insulino-dépendant est plus long [Fiorentini *et al.* 2009]. C'est donc la glycémie qui est en cause, et non l'insulinémie. Le stress oxydatif, induit par l'hyperglycémie, inhiberait le courant I_{Kr} [Pickham *et al.* 2014]. Et $[Ca^{2+}]_{\text{intracellulaire}}$ serait augmenté [Marfella *et al.* 2000]. D'où l'allongement du QT. Néanmoins, la relation entre hyperglycémie et prolongation du QT reste encore à explorer.

En outre, un diabétique peut souffrir de neuropathie autonome. L'atteinte des systèmes nerveux sympathique et/ou parasympathique se répercute sur la durée du QT. Ainsi, les diabétiques présentent plus fréquemment un QT prolongé.

Mais que ce soit chez un sujet atteint de diabète de type 1 ou 2, cet allongement apparaît multifactoriel : perturbations de la glycémie, influences des systèmes nerveux autonomes, ischémie cardiaque, ...

I) AUTRES

I.1) TRAUMATISME CÉRÉBRAL

Une étude [Cropp *et al.* 1960] a montré que parmi les patients victimes d'hémorragie sous-arachnoïdienne (ou hémorragie méningée), 48 % ont un QT allongé. 28 % ont également des ondes U proéminentes.

Néanmoins, l'incidence des TdP reste faible (2 patients sur 72) car des arythmies ventriculaires encore plus graves sont observées [Sen *et al.* 1984].

D'autre part, la littérature rapporte qu'un traumatisme crânien sévère s'accompagne d'un stress, responsable d'une libération massive de catécholamines. Leurs concentrations sériques seraient multipliées par un facteur allant de 2 à 10 [Schaefer *et al.* 1995]. La stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques est alors accrue. Cela engendre une captation intracellulaire de K^+ , par activation de la Na/K ATPase [Pomeranz *et al.* 1989]. Une hypokaliémie sévère est susceptible d'en découler. Cette hypokaliémie de transfert peut se développer malgré une supplémentation ionique [Morgan *et al.* 1982 ; Pomeranz *et al.* 1989].

Qui plus est, dès lors que l'état du patient s'améliore, la concentration en catécholamines revient à la normale. Une hypokaliémie peut ainsi être suivie d'une brutale hyperkaliémie, pour cause de relargage massif de K^+ vers le milieu extracellulaire. Des arythmies, autres que des TdP, risquent alors de survenir [Schaefer *et al.* 1995].

I.2) INTOXICATION AUX ORGANOPHOSPHORÉS

Les organophosphorés sont essentiellement des pesticides et des neurotoxiques de guerre. Le malathion en fait partie. D'une molécule à l'autre, les propriétés physico-chimiques et toxiques sont très variables. Néanmoins, une constante est bien là : ce sont tous de puissants anticholinestérasiques.

Les intoxications par organophosphorés peuvent se faire par contact, inhalation ou ingestion. Les signes cliniques et leurs délais d'apparition diffèrent suivant la voie, la dose et la durée d'exposition. Des manifestations muscariniques, nicotiniques, et des atteintes du système nerveux central sont observables [Namba *et al.* 1971]. Une forte exposition peut même entraîner la mort en 5 à 10 minutes. Le plus souvent, les décès font suite à une détresse respiratoire.

Il n'est pas inhabituel que l'intoxication se manifeste d'abord par des palpitations. Cette phase est brève et suivie d'une phase plus longue, avec apparition d'un BAV. C'est là que peuvent se développer des TdP [Ludomirsky *et al.* 1982].

Comme antidotes, on a recours à l'atropine et à la pralidoxime (Contathion). Mais prudence car l'atropine peut, elle-même, être à l'origine de troubles du rythme ventriculaire.

I.3) RÉGIME À BASE DE PROTÉINES LIQUIDES ET AUTRES TROUBLES

ALIMENTAIRES

Les régimes alimentaires à base de protéines liquides, l'anorexie, ou encore la maladie coeliaque, indépendamment des troubles électrolytiques qu'ils induisent, peuvent allonger la durée du QT, altérer la morphologie des ondes T et générer des TdP [Jackman *et al.* 1988 ; Siegel *et al.* 1981 ; Viskin *et al.* 1999]. Toutefois, le mécanisme en cause n'a pas encore été élucidé.

PARTIE III : ÉVALUATION DU RISQUE TORSADOGÈNE

A) INTERVALLE QT

A.1) PERTINENCE DU MARQUEUR

Actuellement, la durée de l'intervalle QT est le seul marqueur mondialement reconnu par les autorités compétentes, pour évaluer un risque de TdP.

La définition même des TdP fait que le QT restera forcément le marqueur le plus sensible, les TdP étant toujours précédées d'un allongement du QT. Mais la réciproque n'est pas vraie. Un QT prolongé n'est pas systématiquement suivi d'un épisode de TdP. Au contraire, c'est même relativement rare.

D'autre part, il n'existe pas de valeur seuil du QT, à partir de laquelle se déclenchent des TdP. Il n'y a pas non plus de corrélation évidente entre le degré d'allongement du QT et la survenue de TdP. Par exemple, certains médicaments sont plus fréquemment associés à des TdP que d'autres. Et pourtant, ce ne sont pas nécessairement ceux qui allongent le plus le QT. Nous pouvons aussi citer les cas de l'amiodarone, du vérapamil et de la moxifloxacine qui, bien que prolongeant franchement le QT, n'induisent qu'exceptionnellement des TdP [Meyer 2013].

Ainsi, en dépit du fait que ce soit le seul marqueur couramment employé pour évaluer un risque torsadogène, il est imparfait puisqu'il manque cruellement de spécificité. L'absence de QT prolongé est par contre un excellent indicateur de non risque torsadogène.

A.2) MESURE [e-cardiogram.com]

Avant toute chose, précisons que la mesure du QT devrait, dans la mesure du possible, être effectuée au repos, avec le patient dans un état physiologique stable. Et il est préférable que la concentration de la molécule d'intérêt ait atteint un état d'équilibre, soit 5 demi-vies après son administration [Tisdale 2016].

En revanche, en phases de développement, quand il s'agit d'évaluer l'effet d'un médicament sur la durée du QT, il est recommandé d'effectuer la mesure au moment du pic plasmatique attendu.

A.2.1) DÉLIMITATIONS DE L'INTERVALLE

La mesure de l'intervalle QT débute à la déflexion initiale du complexe QRS.

La détermination de la fin du QT est, elle, plus délicate. Il est parfois nécessaire de tracer la tangente à la pente la plus raide de la portion terminale de l'onde T. Son intersection avec la ligne isoélectrique est le point où s'achève l'intervalle QT. Délimiter la fin de l'intervalle se complique encore davantage, quand la morphologie de l'onde T est modifiée : aplatie, biphasique, crochetée, ... Or, c'est justement dans ces situations que la mesure du QT se doit d'être la plus fiable.

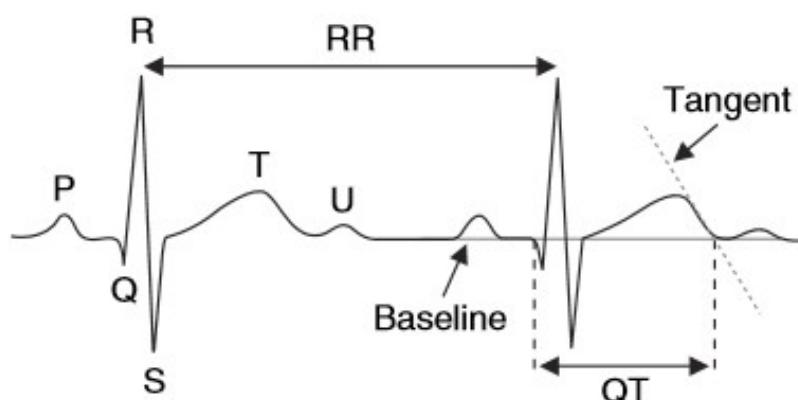


Figure 30 : Délimitations de l'intervalle QT, à l'aide de la méthode de la tangente [Vieweg *et al.* 2009]

Inclure ou non l'onde U dans la mesure de l'intervalle QT prête à débat. Certains préconisent de l'intégrer si son amplitude correspond à au moins 25% de l'amplitude de l'onde T. D'autres suggèrent de borner la fin de l'intervalle QT au nadir entre les pics des ondes T et U [Malik *et al.* 2000]. Encore faut-il pouvoir différencier ondes T et U, qui parfois se confondent grandement.

A.2.2) MÉTHODES UTILISABLES [Haverkamp *et al.* 2000 ; Meyer 2013]

Suivant la dérivation de l'ECG choisie, la durée du QT varie. Le plus souvent, on choisit d'étudier les dérivations II, V5 et V6. Ce sont généralement celles où l'intervalle QT est le plus long, l'amplitude des ondes est la plus importante, et le rapport signal/bruit y est limité. Plus rarement, on ira mesurer le QT au niveau des dérivations V2 à V4, la longueur du QT pouvant y être minorée. En tout cas, le principal conseil est de travailler à partir des dérivations où le QT est le plus long, où le complexe QRS débute le plus tôt, et où la fin de l'onde T est la plus lisible. Afin d'améliorer la précision de la mesure du QT, il est préférable d'effectuer plusieurs mesures (au moins trois), et de répéter cela dans différentes dérivations ECG. Ne sélectionner qu'une dérivation est susceptible de créer un biais de mesure.

La mesure du QT peut être réalisée par une méthode manuelle, semi-automatisée ou automatisée. Quelle que soit la méthode préférée, des imprécisions de mesures sont fort probables.

La méthode manuelle est notamment tributaire de l'expérience du lecteur. C'est pourquoi, il est recommandé que les mesures soient effectuées indépendamment, par au moins deux lecteurs, d'autant plus que la détermination de la fin de l'onde T est parfois extrêmement épineuse. Les méthodes semi-automatisées sont plus chronophages et plus coûteuses. Une personne qualifiée vérifie si les algorithmes sont bien adaptés à l'enregistrement ECG en question, et procède à des ajustements si nécessaire. Ces méthodes sont principalement employées par des

laboratoires spécialisés, pour analyser les ECG lors d'études approfondies du QT. Les techniques entièrement automatisées étaient parfois décriées, du fait d'erreurs inhérentes aux algorithmes. Mais à l'heure actuelle, des méthodes de reconnaissance de formes, en regard de la morphologie de l'onde T, permettent d'éviter ces erreurs [Meyer 2013]. Utilisables lors du développement de médicaments, elles ont l'avantage d'être plus rapides et leur reproductibilité est meilleure. Dans les années à venir, elles devraient occuper une place majeure.

En pratique clinique, pour la plupart des médecins, y compris pour les cardiologues, déterminer avec justesse l'intervalle QT au moyen d'une méthode manuelle n'est pas des plus faciles.

Une étude [Viskin *et al.* 2005] rapporte d'ailleurs que seuls 62 % des spécialistes en arythmologie, et moins de 25 % des médecins (cardiologues inclus), sont parvenus à classer correctement les intervalles QT (normaux ou anormalement longs) de 4 enregistrements ECG qui leur étaient présentés. Le QT mesuré devait être corrigé, de sorte que l'influence de la FC sur sa durée soit éliminée.

Mais une simple inspection visuelle peut permettre de repérer rapidement un QT allongé. C'est le cas lorsqu'il semble représenter au moins la moitié de la durée l'intervalle RR, et que la FC est d'au moins 60 bpm [Beach *et al.* 2013].

A.3) PARAMÈTRES INFLUANT SUR LA DURÉE DU QT

Plusieurs paramètres physiologiques influent sur la durée du QT : génotype, sexe, âge, ... A cela peuvent s'ajouter les effets de médicaments, de troubles électrolytiques, de comorbidités, ...

La durée de l'intervalle QT varie notamment suivant le moment de la journée. Des enregistrements de l'activité cardiaque sur 24 heures (Holter) montrent, en moyenne, une variabilité du QT de 95 ± 20 ms (102 ± 22 ms chez les femmes, 88 ± 14 ms chez les hommes) [Wallis 2010].

Sa durée s'allonge pendant les heures de sommeil, en particulier au petit matin, et après les repas. Ce sont des moments caractérisés par une prédominance relative du système parasympathique. Mais plus globalement, c'est la balance sympatho-vagale qui est responsable des variations nycthémérales du QT. Le rythme circadien est donc un paramètre à prendre en compte, lorsque des comparaisons d'ECG sont à effectuer.

La durée de repolarisation dépend aussi de la FC. Plus la FC est lente, c'est-à-dire plus le cycle cardiaque est long, plus l'intervalle QT l'est également. De même, la repolarisation est normalement accélérée lorsque la FC augmente.

A noter qu'en cas de changement brutal de la FC, l'intervalle QT ne s'adapte que progressivement au nouveau rythme cardiaque. En moyenne, il y a 2 à 3 minutes de décalage. C'est l'hystérèse du QT. L'hystérèse est elle-même modulée par le système nerveux autonome. Son influence sur le QT s'avère, somme toute, complexe à déterminer [Meyer 2013].

S'intéresser au QT corrigé (QTc), plutôt qu'au QT, permet de s'affranchir de l'influence de la FC et de comparer les QT. Moultes formules ont été proposées pour calculer ce QTc.

A.4) CORRECTION DU QT

A.4.1) FORMULES DE CORRECTION

Comme tout juste énoncé, les formules de correction du QT permettent de s'affranchir des influences physiologiques (principalement celle du système nerveux autonome) sur la durée d'un cycle cardiaque. Toutes ne sont adaptées qu'à un rythme cardiaque sinusal stable. La plus couramment employée est celle de Bazett. Bien que la communauté scientifique déplore son manque de justesse, elle continue à être autant utilisée car c'est la formule historique (depuis 1920), et l'une des plus simples. Elle ne fournit une correction satisfaisante du QT que lorsque la FC est comprise entre 60 et 80 bpm [Beach *et al.* 2013]. Par contre, dès

lors que la FC est plus basse, elle sous-estime la durée du QTc. A l'inverse, pour une FC plus rapide, elle la surestime.

Les formules de Fridericia et de Framingham sont régulièrement proposées comme formules alternatives à préférer. Mais à une FC inférieure à 60 bpm, elles tendent elles aussi à sous-estimer le QTc.

BAZETT	$QTc = QT / RR^{1/2}$
FRAMINGHAM	$QTc = QT + 154 (1 - 60/FC)$
FRIDERICIA	$QTc = QT / RR^{1/3}$
HODGES	$QTc = QT + 1,75 (FC - 60)$
NOMOGRAMME DE KARJALEINEN	$QTc = QT + k$, avec k facteur de correction du nomogramme

Tableau 12 : Exemples de formules de correction du QT

L'analyse rétrospective d'ECG collectés en milieu hospitalier [Vandenberk *et al.* 2016] a néanmoins montré que, quelle que soit la FC, les formules de Fridericia et Framingham sont plus ajustées que celle de Bazett. Qui plus est, les différences peuvent être conséquentes. Par exemple, pour des patients dont la FC est comprise entre 80 et 90 bpm, la formule de Bazett aboutit à un QTc plus long de 24 ms en moyenne, que celui obtenu avec la formule de Fridericia.

Nous pouvons également citer une étude [Chiladakis *et al.* 2012] s'étant donnée pour objectif de déterminer quelle est la méthode de correction du QT la plus performante dans la détection d'un risque torsadogène. Il en est ressorti que ce sont respectivement la formule de Hodges, le nomogramme de Karjalainen et la formule de Fridericia qui sont les plus à même de repérer les sujets à risque.

Toutefois, lorsque le complexe QRS est large (> 120 ms), d'autres méthodes semblent mieux adaptées. Étant donné que l'intervalle QT couvre la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire, on pourrait alors lui préférer la mesure du segment JT, qui s'émancipe de la durée de dépolarisation ventriculaire.

$$JT = QT - QRS \text{ et } JTc = QTc - QRS$$

$J_{TC} > 360$ ms serait comparable à $QTc > 500$ ms. Cependant, les données sont encore trop insuffisantes pour juger de la fiabilité, en pratique, de cette alternative. Une autre possibilité serait de considérer comme normal un QTc allant jusqu'à 550 ms. Quant à la formule de Hodges, elle reste une bonne option. Et dans tous les cas, quand une estimation du QTc est calculée, il convient de bien préciser quelle a été la formule de correction employée.

Pour décrire la relation entre le QT et RR (durée d'un cycle cardiaque), différents modèles de régression ont été proposés : linéaire, exponentiel, parabolique, ... Mais au final, aucune formule ne peut se prévaloir d'une plus grande justesse à toute épreuve [Batchvarov *et al.* 2002]. En revanche il ressort que, bien que ce soit la plus usitée, celle de Bazett ne devrait clairement pas constituer une formule de premier choix.

Par essence même, les formules de correction du QT sont généralistes et font abstraction de la variabilité inter-individuelle. Or, la manière dont le QT s'adapte aux variations de la FC est bien spécifique à chaque individu. Une formule appropriée chez un sujet pourra, chez un autre, sous ou surestimer la durée du QT. Élaborer un modèle mathématique permettant un juste calcul du QTc et ce, de manière universelle, est donc impossible.

Pour estimer le QTc , la méthode la plus précise reste et restera incontestablement la détermination de facteurs de correction propres à chaque individu. Pour chaque sujet, il faut mesurer les intervalles QT correspondant à tout un panel de FC. Cela nécessite d'analyser entre 20 et 50 ECG, par individu [Meyer 2013]. Faisable et souhaitable lors des études cliniques accompagnant le développement de médicaments, cela n'est en revanche absolument pas adapté à la pratique clinique.

Il est vrai que l'emploi d'une formule simple est tout de même bien plus arrangeant en routine. Dans ce cas, la formule de Fridericia semble préférable. Celles de Framingham et Hodges constituent elles-aussi de bonnes alternatives, surtout pour une FC supérieure à 90 bpm. Mais le recours aux formules de correction ne devrait se limiter qu'à la pratique clinique.

A.4.2) ALTERNATIVES AUX FORMULES DE CORRECTION

Le recours au graphique de Fossa, en nuage de points, constitue une autre alternative utilisable en routine par les praticiens. Sa sensibilité est excellente. Quant à sa spécificité, elle est plutôt bonne ; et en tout cas meilleure que celle de la formule de Bazett [Nachimuthu *et al.* 2012].

Le graphique permet de vérifier si le QT mesuré, en fonction de telle durée de RR (durée d'un cycle cardiaque), se situe dans la norme, avec un intervalle de confiance à 95 %. Donc au risque 5 %, toute valeur du QT dépassant la courbe lissée est considérée comme anormalement élevée et le risque torsadogène est majoré.

Il existe une variante de ce graphique. Plutôt que d'avoir à mesurer l'intervalle RR, il est possible de directement travailler avec la FC.

A noter que pour des valeurs RR > 570 ms (ou FC > 105 bpm), la courbe lissée a été extrapolée. Sa sensibilité et sa spécificité sont alors un peu moins bonnes. Toutefois, les TdP apparaissent généralement à des FC plus basses [Chan *et al.* 2007]. Les conséquences sur la fiabilité de ces outils restent ainsi limitées, même s'ils nécessitent d'être encore ajustés puis validés.

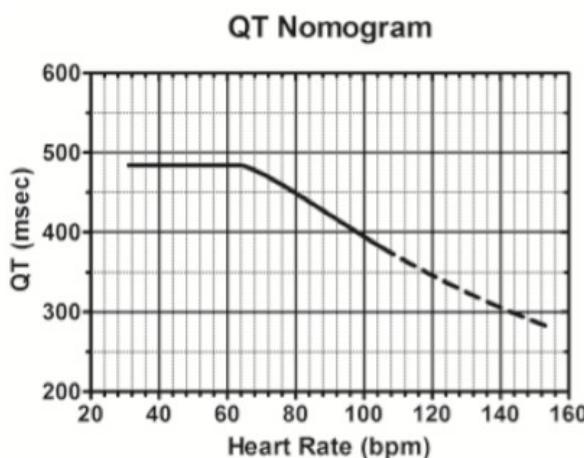


Figure 31 : Adaptation pratique du diagramme de Fossa [Nachimuthu *et al.* 2012]

En pratique clinique, signalons aussi l'utilisation encore commune de la "règle ECG". Il s'agit d'un nomogramme présenté sous forme de réglette, et qui associe,

à une FC donnée, un QT théorique.

Pour cela, on positionne la flèche de la réglette sous un complexe QRS, et l'on mesure la durée de 2 cycles cardiaques. En faisant correspondre la fin du second cycle cardiaque avec l'échelle de FC, on obtient la FC du patient. Il est alors possible de lire le QT théorique pour cette FC. Si le patient est une femme, il faudra penser à ajouter 10 ms à la durée du QT théorique. Puis, QT théorique \pm 12 % nous donne la plage de valeurs du QT pouvant être associées à la FC donnée. Il suffira ensuite de vérifier si le QT mesuré par l'observateur est compris, ou non, dans la plage de valeurs attendues.

Notons cependant que, la plupart du temps, les réglettes ECG utilisent la formule de Bazett.

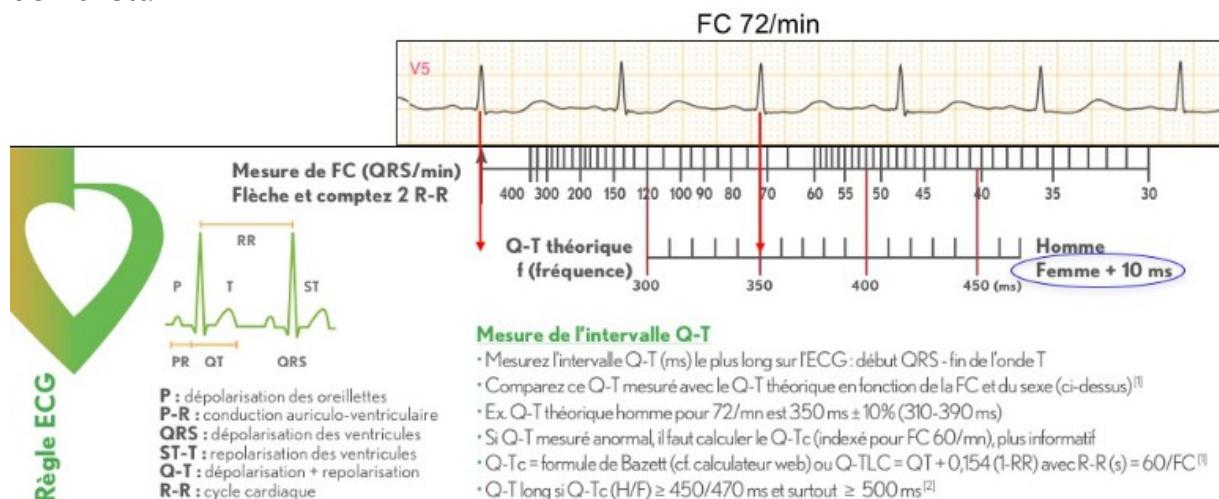


Figure 32 : Réglette ECG [d'après e-cardiogram.com]

Autre possibilité : la méthode en 'bins', c'est-à-dire en catégories [Meyer 2013]. Avant instauration d'un nouveau traitement, le QT est mesuré à différentes FC. On associe chaque durée de QT à une catégorie couvrant une certaine plage de FC (par exemple, de 61 à 69 bpm). Après administration du médicament, on mesure à nouveau les intervalles QT. Puis, on vérifie si les FC auxquelles ils ont été mesurés font effectivement partie des catégories de FC associées. Dans le cas contraire, cela signifie que le médicament influe sur la durée du QT.

En procédant à cette distribution catégorielle des FC, nul besoin de calculer le QTc. Cela peut être une alternative intéressante, notamment quand un médicament module la FC. Par contre, elle ne permet qu'une comparaison intra-

individuelle des durées de QT, et est plus chronophage que la simple application d'une formule de correction.

Lors d'études *in vitro*, un moyen d'éviter le recours aux formules de correction du QT est de réaliser une stimulation cardiaque, afin de contrôler la fréquence [Thomsen *et al.* 2006].

A.5) QT : VALEURS D'INTÉRÊT [CUBEDDU ET AL. 2016]

Chez les adultes, la durée moyenne du QTc est de 400 ms [Rock *et al.* 2009]. 360 ms est la valeur normale basse. Et le plus souvent, un QTc supérieur à 450 ms chez les hommes et à 470 ms chez les femmes est considéré comme anormalement long. Quant aux QTc compris entre 430 et 450 ms chez les hommes, 450 et 470 ms chez les femmes, ils sont jugés borderline.

Rating	Adult men (msec)	Adult women (msec)
Normal	<430	<450
Borderline	430–450	450–470
Prolonged	>450	>470

Tableau 13 : Délimitations des durées de QTc [Vieweg *et al.* 2009]

Cependant, au sein de la population générale, le QTc de près de 2,5 % d'hommes et de femmes dépasse respectivement les 440 et 460 ms [Schwartz *et al.* 1993].

Et plusieurs études suggèrent que les valeurs normales retenues sont trop basses [Molnar *et al.* 1996]. Par exemple, les enregistrements Holter de 21 sujets en bonne santé ont montré que, pour 13 d'entre eux (soit 62 %), un QTc maximal \geq 490 ms a été retrouvé.

A l'inverse, pour un patient présentant plusieurs facteurs de risque de TdP autres qu'électrocardiographiques, certains proposent d'abaisser le seuil d'alarme du QTc. Dans ce cas, une meilleure sensibilité serait préférable à une meilleure spécificité.

Définir une valeur seuil de QT associée à la survenue de TdP est tout bonnement impossible. Le concept de "réserve de repolarisation" explique cela. Malgré tout,

en pratique, il est nécessaire de pouvoir distinguer les allongements du QT préoccupants. Il est particulièrement rare que des TdP surviennent alors que la durée du QTc est inférieure à 500 ms [Tisdale 2016]. Ainsi, un QTc \geq 500 ms ou prolongé d'au moins 60 ms sont les valeurs les plus fréquemment proposées par la communauté scientifique. Elles semblent être le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Quant à un allongement de plus de 30 ms, il requiert une vigilance accrue.

Enfin, l'étendue de la prolongation du QT ne permet pas de prédire la survenue de manifestations symptomatiques, même si la probabilité de syncope est plus importante pour un QTc $>$ 500 ms.

A.6) REMARQUES

Bien que les TdP surviennent toujours dans un contexte de QT prolongé, s'appuyer principalement sur la mesure de cet intervalle n'est pas une stratégie prophylactique suffisamment fiable. En effet, il est délicat de mesurer cet intervalle avec précision, et de s'affranchir de l'influence d'autres paramètres sur sa durée. Et de toute façon, la durée du QT n'est pas une métrique suffisamment spécifique pour prédire l'apparition de TdP.

Signalons par la même occasion que, comparée à la détermination isolée de la durée d'un intervalle QT, la variabilité du QT - retrouvée entre battements cardiaques consécutifs - semble avoir une meilleure valeur prédictive du risque proarythmique. Du moins, c'est ce qui a été observé sur modèles animaux. Et les premières expérimentations menées sur des humains vont dans le même sens [Hinterseer *et al.* 2008].

Les laboratoires pharmaceutiques intègrent, aux études cliniques de phase I, la mesure du QT. Plus la détection d'un allongement se fait précocement, moins le laboratoire est censé perdre de temps et d'argent. Mais une fois encore, l'allongement du QT n'est pas un outil suffisamment performant pour présumer d'un risque torsadogène.

La valeur la plus communément retenue pour signer un risque torsadogène significativement augmenté est QTc > 500 ms. Or, on estime que le risque relatif de TdP médicamenteuses n'est alors multiplié que par 1,2 [Fitzgerald *et al.* 2005]. De surcroît, à durées de QT égales, le risque varie suivant la molécule. D'où la nécessité de prendre en compte d'autres paramètres.

B) DISPERSION DE LA REPOLARISATION

B.1) PERTINENCE DU PARAMÈTRE

La dispersion de la repolarisation ventriculaire fait référence à l'hétérogénéité de la repolarisation qu'il existe au sein même du ventricule (entre la base et l'apex, entre les différentes couches de cellules myocardiques, ...), et est à distinguer de la dispersion inter-ventriculaire [Thomsen *et al.* 2006]. Elle peut être spatiale, elle peut être temporelle. Elle existe naturellement. Mais quelle qu'elle soit, toute accentuation de la dispersion de la repolarisation rend plus vulnérable aux arythmies.

La durée et la morphologie de l'onde T s'en voient alors modifiées. Les analyser peut aussi bien contribuer l'évaluation d'un risque torsadogène que permettre la distinction de différents types de LQTS congénitaux. Des anomalies morphologiques sont d'autant plus préoccupantes qu'elles surviennent dans un contexte de QT allongé. Elles témoignent de courants repolarisants affaiblis, et donc d'une "réserve de repolarisation" amoindrie.

B.2) DISPERSION DU QT

La dispersion du QT (QTd) équivaut à la différence de durées entre l'intervalle QT le plus long et l'intervalle QT le plus court, d'un ECG à 12 dérivations. En d'autres termes, c'est la variabilité inter-dérivations.

$$QTd = QT_{max} - QT_{min}$$

Rappelons que l'intervalle QT est une approximation du temps nécessaire à la repolarisation ventriculaire. Une hypothèse voulant que le QTd rende compte des disparités régionales des durées de repolarisation a alors été émise. Cependant, plusieurs publications (s'appuyant sur de la vectocardiographie) infirment, au moins en partie, cette hypothèse. QTd ne reflète donc pas directement l'hétérogénéité de la repolarisation.

D'autres publications notent toutefois que QTd est augmentée dans diverses pathologies cardiaques, et ce, particulièrement dans le cadre d'un LQTS. Il existe aussi une corrélation positive entre QTd et la dispersion spatiale de la repolarisation [Malik *et al.* 2000]. C'est pourquoi, il a quand même été proposé de l'utiliser comme marqueur de vulnérabilité aux TdP.

Un nouveau problème s'est ensuite posé. Malgré les nombreuses études rétrospectives observationnelles, s'intéressant à la population normale et à différentes catégories de populations à risque, aucune valeur de référence pour QTd n'a pu être déterminée. Suivant les publications, des valeurs normales comprises entre 10 et 71 ms ont été retrouvées. Qui plus est, la variabilité intra et inter-observateur est telle qu'elle est du même ordre de grandeur que les différences de QTd existant entre les différents groupes de patients.

Ce n'est que pour des valeurs de QTd franchement élevées (> 100 ms) qu'il est adéquat de penser que la dispersion de la repolarisation, et le risque pro-arythmique, sont augmentés [Malik *et al.* 2000].

Ainsi, la pertinence clinique et la fiabilité des mesures de QTd n'ont pu être avérées. Et bien qu'initiallement prometteuse, l'idée qu'elle puisse constituer un outil prédictif de TdP semble à mettre de côté.

En somme, QTd ne fournit qu'une estimation grossière de la dispersion de la repolarisation ventriculaire. Autant une QTd nettement augmentée témoigne d'une dispersion de la repolarisation accrue, autant une valeur 'moins anormale' ne peut être interprétée. Il convient donc de trouver d'autres marqueurs reflétant directement l'hétérogénéité de la repolarisation.

B.3) DISPERSION TRANSMURALE DE LA REPOLARISATION

La dispersion transmurale de la repolarisation (DTR) correspond à la différence entre les durées de repolarisation des cellules épicardiques (les premières à être repolarisées) et des cellules M (les dernières à être repolarisées).

Elle est estimée grâce à $T_{peak-end}$. Cet intervalle ne fournit pas une mesure exacte de la DTR, mais est toutefois un bon indicateur.

Précisons que, lorsque les ondes T sont crochetées, bifides, ou en présence d'ondes U proéminentes, les ondes pourraient respectivement être nommées T1 et T2. Dans ce cas, $T_{peak-end}$ correspond à l'intervalle entre le sommet de T1 et la fin de T2.

Une prolongation disproportionnée de l'intervalle $T_{peak-end}$ en regard de la durée du QT, est particulièrement déterminante dans l'évaluation d'un risque proarythmique. Au niveau cellulaire, cela se traduit par un allongement disproportionné du PA des cellules du myocarde moyen.

Ainsi, l'intervalle $T_{peak-end}$ et plus particulièrement le ratio $T_{peak-end}/QT$, peuvent être employés comme marqueurs d'arythmogénicité. En plus, ils ont l'avantage de s'affranchir de l'effet de la FC sur le QT.

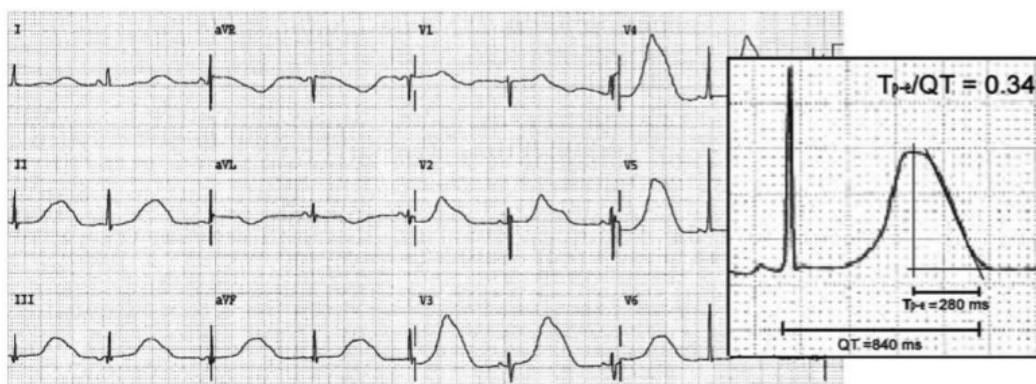


Figure 33 : Détermination de l'intervalle $T_{peak-end}$ [Gupta *et al.* 2008]

Cet enregistrement ECG a été réalisé chez un patient atteint par un LQTS congénital.

$T_{peak-end}$ et $T_{peak-end}/QT$ sont anormalement élevés.

$T_{peak-end}$ et $T_{peak-end}/QT$ sont augmentés en cas de LQTS, que son origine soit congénitale ou acquise.

Chez des sujets sains et pour une FC de 60-100 bpm, l'intervalle $T_{peak-end}$ dure entre 40 et 110 ms. Sa valeur moyenne étant de $76,1 \pm 1,7$ ms [Gupta *et al.* 2008]. Pour ce qui est des valeurs $T_{peak-end}/QT$, elles sont comprises entre 0,15 et 0,25.

La moyenne est de 0,21.

Une analyse de données [Gupta *et al.* 2008] a montré qu'en cas de LQTS, la valeur moyenne du ratio $T_{peak-end}/QT$ est de $0,29 \pm 0,03$. Une autre étude [Yamaguchi *et al.* 2003] a permis de constater qu'un ratio dépassant 0,28 est associé à un risque de TdP.

Enfin, une étude cas-témoins [Topilski *et al.* 2007] suggère qu'un intervalle $T_{peak-end}$ d'au moins 117 ms est le meilleur indicateur pour prédire la survenue de TdP, chez des sujets souffrant de bradycardie.

Tous ces résultats restent à confirmer, d'autant plus que la variabilité inter-individuelle est significative. Mais ce n'est pas tant la valeur absolue qui prime. C'est plutôt la prolongation relative de l'intervalle $T_{peak-end}$ chez un même sujet, qui importe.

Une dispersion transmurale de la repolarisation importante rend compte d'une grande hétérogénéité des durées de repolarisation.

Elle est davantage prononcée dans un contexte de bradycardie, les courants repolarisants étant alors réduits alors même que les courants calciques dépolarisants sont accus [Verduyn *et al.* 1997].

Elle accroît la vulnérabilité face aux réentrées. Et pour cause, les cellules avec un PA plus court sortent plus rapidement de leur période réfractaire absolue. Elles peuvent alors être à nouveau dépolarisées. En revanche, cette dépolarisation ne pourra se propager aux cellules voisines dont le PA est plus long, et qui ne seraient pas encore sorties de leur période réfractaire absolue. Un bloc de conduction temporaire peut ainsi se créer.

En somme, la dispersion transmurale de la repolarisation (DTR) favorise la survenue de TdP en facilitant la propagation transmurale des post-dépolarisations précoces et en permettant des réentrées. Et réciproquement, ces phénomènes accentuent encore davantage cette DTR. Elle est donc impliquée à la fois dans la genèse et dans la continuation des TdP. Pour prévenir ou interrompre un épisode de TdP, il sera donc nécessaire de réduire la DTR.

Bon nombre d'experts s'accordent à dire que, pour détecter un risque proarythmique, la DTR est un marqueur plus fiable que la durée du QT.

Mais le mieux reste encore de combiner ces outils.

D'après une étude [Topilski *et al.* 2007], les patients présentant un intervalle QT d'au moins 510 ms, avec des ondes T crochetées, ont une probabilité de développer des TdP supérieure à 80%. Et un $T_{peak-end} \geq 85$ ms en présence d'ondes T crochetées prédit pratiquement à coup sûr la survenue de TdP. Dans ces conditions, même chez les sujets asymptomatiques, l'implantation en urgence d'un pacemaker est justifiée.

C) ANALYSE DU PA

C.1) INSTABILITÉ

L'instabilité du PA se manifeste par des variations de la durée du PA, lors de battements cardiaques consécutifs. Un changement brutal de la FC, ou encore l'alternance de cycles longs et courts, augmentent cette instabilité.

Elle traduit une augmentation de la dispersion temporelle de la repolarisation, ce qui favorise le déclenchement et l'entretien de tachycardies ventriculaires, en permettant des réentrées.

Pour la calculer, on utilise le plus souvent la différence absolue entre deux DPA₅₀ (Durée du PA jusqu'à ce que 50 % de la repolarisation soient effectués)

consécutives [Fossa *et al.* 2004]. Une différence d'au moins 14 ms est considérée comme significative. Néanmoins, y compris chez des individus en bonne santé, elle peut atteindre $25,7 \pm 24,8$ ms [Hondegem *et al.* 2001].

En observant des enregistrements ECG, on constate que, le plus souvent, c'est la durée du QT qui varie battement après battement, alors même que la durée du complexe QRS reste généralement inchangée [Cubeddu 2009 ; Cubeddu 2016].

L'instabilité du PA se répercute ainsi plus précisément sur la morphologie de l'onde T. Cela donne lieu à ce que l'on appelle "l'alternance de l'onde T". Il s'agit d'une instabilité électrique. Même s'il peut y avoir des changements de polarité et/ou d'amplitude notables, la plupart du temps, les fluctuations morphologiques que connaissent les ondes T ne sont qu'infimes. Elles sont mesurables grâce à une technique spécifique, qui va en quelque sorte amplifier l'ECG au cours d'un test d'effort. Plus elles sont importantes, plus la probabilité de survenue de manifestations arythmiques l'est également [Fossa *et al.* 2004].

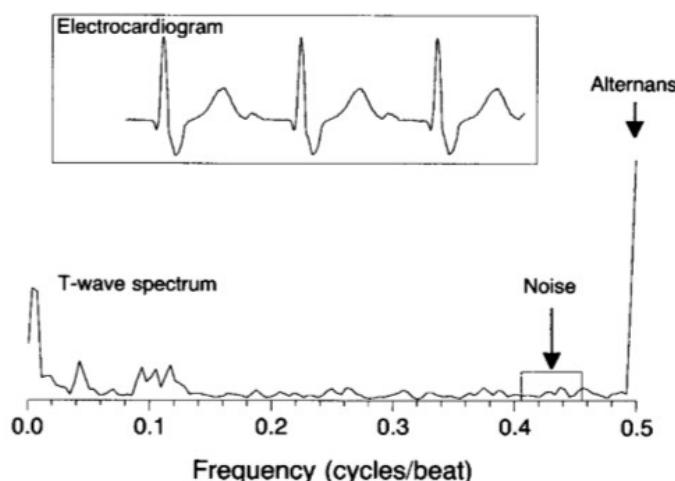


Figure 34 : Mise en évidence de l'alternance de l'onde T. [Rosenbaum *et al.* 1994]

Les petites oscillations électriques sont repérées à l'aide d'un logiciel spécifique.

C.2) TRIANGULATION DU PA

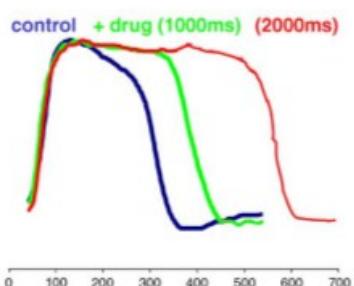
Lorsque la prolongation du PA résulte principalement d'une repolarisation ralentie en phase 3, le PA prend un aspect triangulaire. On parle de "triangulation".

A l'ECG, l'onde T apparaît alors plus large et plus plate, et peut être éventuellement crochetée.

Mesurée entre la DPA₃₀ et la DPA₉₀ (durée du PA jusqu'à ce que 30 %, ou 90 %, de la repolarisation soient effectués), la triangulation est considérée comme significative lorsqu'un allongement d'au moins 29 ms est constaté [Lawrence et al. 2006]. Elle favorise l'apparition d'EAD.

Certaines molécules (ex: amiodarone) prolongent le PA en ne ralentissant que la phase de plateau. Le PA adopte alors une conformation plus carrée : il n'y a donc pas de triangulation. Ce cas de figure s'avère même être antiarythmique. La repolarisation n'étant pas impactée, le développement d'EAD n'est pas facilité et la survenue de TdP n'est pas à craindre.

A i



B i

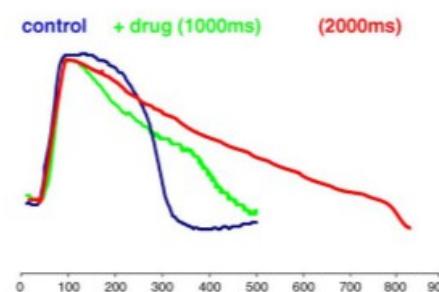


Figure 35 : Enregistrements monophasiques du PA [Hondegem *et al.* 2003]

(Ai) Après administration d'un médicament antiarythmique, le tracé vert rend compte d'une conformation plus carrée du PA

(Bi) Après administration d'une molécule proarythmique, une triangulation du PA est observable avec le tracé vert.

C.3) REVERSE USE DEPENDENCE

L'allongement de la durée du PA, inversement proportionnel à la FC, est d'autant plus marqué que la FC est basse. Il en est de même pour l'instabilité du PA, la triangulation du PA, et l'augmentation de la dispersion transmurale de la repolarisation. Elles sont plus prononcées quand la FC est lente. On appelle cela la "reverse use dependence" [Hondegem *et al.* 2001].

Cela pourrait être lié à l'activité de la pompe Na/K ATPase, qui entraîne une réduction de la kaliémie.

Pour calculer cette "reverse use dependence", on mesure les DPA₆₀ (durée du PA jusqu'à ce que 60 % de la repolarisation soient effectués) des dix premiers et des dix derniers battements cardiaques d'une série de trente. On compare ensuite ces valeurs à celles retrouvées en l'absence du médicament. Un allongement moyen de la DPA₆₀ d'au moins 6 ms est considéré comme significatif [Lawrence *et al.* 2006].

C.4) COMBINAISON DE MARQUEURS PROARYTHMIQUES [Hondegem *et al.* 2001]

Reste à combiner ces marqueurs, afin d'obtenir un score permettant une stratification du risque proarythmique [Lawrence *et al.* 2006]. Tous n'ont pas la même valeur prédictive. Dans le but de leur assigner des facteurs de pondération, on compare leurs sensibilités vis-à-vis de manifestations arythmiques (EAD, tachycardies ventriculaires dont TdP, fibrillation ventriculaire).

En général, au moins un marqueur arythmogène est détectable, avant qu'une arythmie ne survienne.

L'instabilité de la durée du PA est le marqueur le plus fréquemment retrouvé. C'est donc le plus sensible. Qui plus est, chronologiquement parlant, c'est souvent le premier à être détectable.

La triangulation est considérée comme plus arythmogène que la "reverse use

dependence", le ralentissement de la repolarisation rendant plus vulnérable aux EAD.

La "reverse use dependence" favorise elle aussi le développement d'EAD, mais dans une moindre mesure car la repolarisation n'est pas forcément prolongée.

L'une des propositions élaborées pour calculer le score proarythmique est d'attribuer des points en fonction des éléments retrouvés.

Chaque instabilité de la durée du PA compte pour 20 points. Chaque triangulation et "reverse use dependence" comptent respectivement pour 10 et 5 points. Si la durée de la DPA₆₀ est allongée d'au moins 10 %, on ajoute 10 points. Enfin, 100 points sont ajoutés en présence d'au moins un événement arythmique avéré (EAD, tachycardies ventriculaires dont TdP, fibrillation ventriculaire).

On additionne ces points. Si le score obtenu est supérieur à 25, on estime que le risque torsadogène est significatif. La présence d'un seul marqueur d'arythmogénicité ne suffit généralement pas à franchir ce seuil. Un total égalant ou dépassant les 100 points rend compte d'un risque torsadogène élevé.

Cependant, l'une des limites de cette proposition est qu'ici, la dispersion spatiale de la repolarisation n'est pas prise en compte dans le calcul du score proarythmique.

Le seuil de 25 points a été retenu, après avoir étudié les scores obtenus par divers médicaments. Ces derniers avaient été classés en 5 catégories, suivant leur propension à induire des TdP.

- Catégorie 1 : AA Ia et III, fréquemment associés à des TdP
- Catégorie 2 : médicaments retirés du marché, suite à un risque de TdP jugé inacceptable
- Catégorie 3 : médicaments dont l'incidence des TdP est mesurable, ou pour lesquels plusieurs cas de TdP ont été rapportés
- Catégorie 4 : médicaments associés à des TdP, de manière sporadique
- Catégorie 5 : médicaments n'ayant fait l'objet d'aucune notification de TdP
- A leurs concentrations plasmatiques thérapeutiques maximales (CPT_{max}), les médicaments de catégorie 1 étaient les seuls à présenter un risque

torsadogène conséquent. A 30 fois leurs $CPT_{max'}$ les médicaments de catégorie 5 étaient les seuls à ne pas franchir le seuil des 25 points.

Il a ainsi été établi qu'une molécule qui ne dépasse pas le seuil des 25 points, à 30 fois sa $CPT_{max'}$ peut être considérée comme sûre.

Chaque catégorie de médicaments étant associée à un risque torsadogène particulier, le calcul du score précédemment énoncé peut aider à déterminer le potentiel proarythmique d'une molécule en cours de développement. Suivant le total obtenu, on pourrait alors la classer dans une catégorie plus ou moins à risque.

D'autre part, il a été avancé que les différentes variables proarythmiques ne seraient pas totalement indépendantes les unes des autres. Il existerait une synergie entre elles. D'ailleurs, plus de 7000 expériences menées sur des lapins ont montré que lorsque l'on retrouve une triangulation du PA, accompagnée d'une instabilité de sa durée, des EAD sont certaines d'apparaître.

Lorsque le PA est prolongé de plus de 50 ms, ces paramètres sont même associés à la survenue de tachycardies ventriculaires polymorphes, dont font partie les TdP. A l'inverse, lorsque le PA est raccourci, ce sont des tachycardies ventriculaires monomorphes que l'on retrouve, et le risque proarythmique est encore plus élevé.

Sans instabilité de la durée du PA, ni triangulation, un allongement du QT n'est pas arythmogène mais, au contraire, antiarythmique.

Toutefois, dès lors qu'il est associé à une instabilité du PA, à une triangulation ou à la "reverse use dependence", c'est le risque arythmogène qui prédomine .

Ainsi, il est inexact de faire l'amalgame entre allongement du QT et risque de TdP. Même s'il est vrai qu'un simple allongement du QT est, somme toute, moins fréquent.

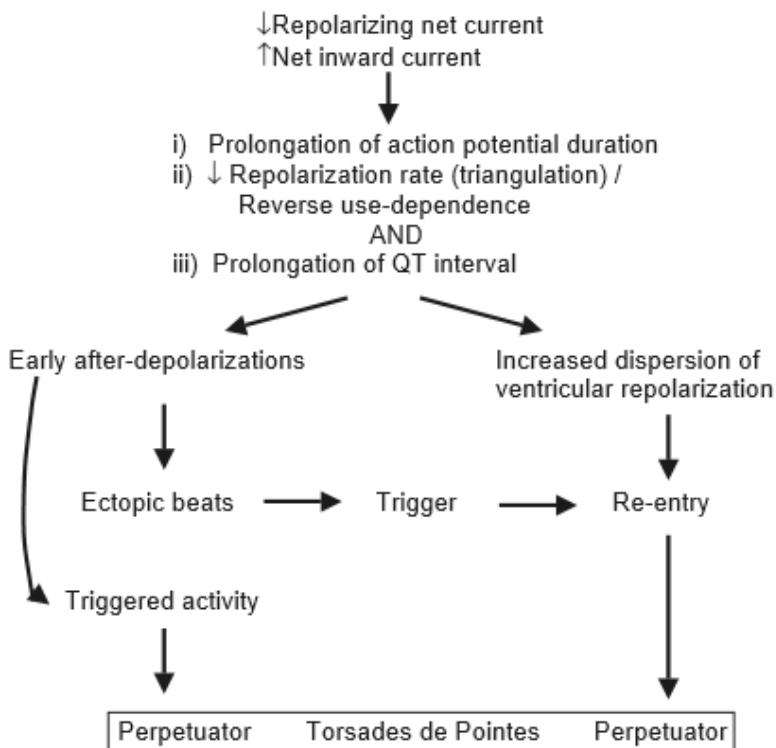


Figure 36 : Synthèse des principaux événements électrophysiologiques impliqués dans la genèse et la perpétuation de TdP [Lawrence *et al.* 2005]

D) AUTRES MARQUEURS RÉCENTS

D.1) ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES

L'analyse en composantes principales (ACP) est une approche combinant statistique et géométrie. A l'aide d'une représentation graphique, les variables sont transformées en de nouvelles, qui synthétisent davantage les informations. Étudier les liens existant entre les différentes variables devient alors plus clair. Cette méthode est utilisable pour quantifier les anomalies de la repolarisation ventriculaire. Plus particulièrement, elle va être appliquée à la morphologie de l'onde T.

Un ratio ACP est calculé [Okin *et al.* 2001]. Plus l'aire sous la courbe de l'onde T est grande, plus le ratio ACP est élevé, plus la dispersion spatiale de la repolarisation ventriculaire est importante.

Il peut constituer un outil supplémentaire, pour l'évaluation d'un risque torsadogène. D'ailleurs, des tests ont déjà montré que le ratio ACP permet de distinguer sujets touchés par un LQTS congénital et sujets contrôles. Ce paramètre, utilisé conjointement avec la durée du QT, a même permis de détecter tous les patients présentant un LQTS congénital, y compris ceux avec un intervalle QT dans les normes [Priori *et al.* 1997]. Il apporte donc des informations complémentaires sur la repolarisation.

L'ACP permet aussi de différencier le potentiel arythmique des molécules allongeant le QT. Lorsque les composantes non dipolaires, de la seconde partie de l'onde T, sont augmentées, la molécule est arythmogène. Lorsque les composantes non dipolaires sont réduites, la molécule est antiarythmique [Shah 2005]. Ces notions ne seront pas développées ici.

De même, l'ACP du signal de l'onde T sert à calculer le T Wave Residuum (TWR), autre marqueur d'hétérogénéité de la repolarisation ventriculaire [Zabel *et al.* 2002].

Plusieurs méthodes de quantification des anomalies de la repolarisation existent donc d'ores et déjà. Cependant, peu d'entre elles sont adaptées à la pratique clinique. C'est l'une des raisons qui fait qu'en routine, l'évaluation de la repolarisation ventriculaire se limite principalement à la mesure du QT et à l'appréciation visuelle de la morphologie de l'onde T.

Avec l'ACP, le calcul des marqueurs a l'avantage d'être entièrement automatisé (grâce à des logiciels), quasi instantané, de présenter une bonne reproductibilité et d'être indépendant des imprécisions de mesure du QT. Ces marqueurs pourraient donc être employés au quotidien, pour évaluer la dispersion de la repolarisation. Cependant, il reste encore à mieux définir leur pertinence clinique dans l'estimation d'un risque torsadogène.

D.2) FENÊTRE ÉLECTRO-MÉCANIQUE

La fenêtre électro-mécanique, dite "electro-mechanical window" (EMw) est un outil récent, lui aussi conçu dans le but d'améliorer la prédiction d'un risque torsadogène [Van Der Linde *et al.* 2010 ; Vargas 2010]. Il correspond au temps séparant la fin de la systole mécanique de la fin de la systole électrique.

$$EMw = QLVP_{end} - QT$$

$QLVP_{end}$ couvre la durée entre l'initiation du complexe QRS, et la fin de la détection de pression dans le ventricule gauche.

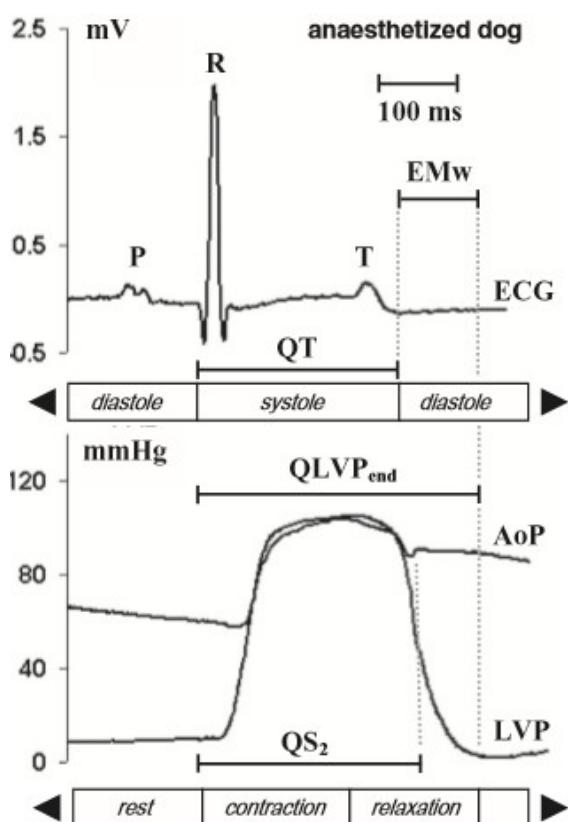


Figure 37 : Délimitations des intervalles d'intérêt pour le calcul de l'EMw [Van Der Linde *et al.* 2010]

En temps normal, la systole mécanique met plus de temps à se dérouler que la systole électrique. EMw est donc positif.

Des observations sur des modèles animaux ont montré que la survenue de TdP est associée à une EMw négative (< 50 ms voire encore plus négative). Des post-contractions ventriculaires ont également été détectées, et précédaient l'apparition d'un épisode de TdP. Elles pourraient correspondre aux EAD.

Par rapport à une simple mesure du QT, EMw a l'avantage d'être, entre autres, indépendante des variations de FC. Néanmoins, ce marqueur apparaît surtout utilisable en phase préclinique, et sa fiabilité reste encore à confirmer.

E) ÉVALUATION DU RISQUE TORSADOGÈNE LORS DU DÉVELOPPEMENT MÉDICAMENTEUX [Turner *et al.* 2016]

E.1) HARMONISATION INTERNATIONALE

Depuis 2005, des directives relatives à l'évaluation du potentiel torsadogène, des médicaments en cours de développement, ont été adoptées par les autorités compétentes en Europe, aux États-Unis, au Canada et au Japon. Elles comprennent un volet avec des expérimentations à mener en phase préclinique [ICH-S7B 2005], et un volet avec une approche clinique [ICH-E14 2005] : l'étude approfondie du QT. Elles ont été élaborées afin d'avoir une meilleure uniformisation des pratiques [Thomsen *et al.* 2006].

Un intervalle QT prolongé reste, à ce jour, et par défaut, le marqueur de référence quand il s'agit de repérer un risque torsadogène augmenté. Déetecter les molécules allongeant le QT est donc incontournable lors du développement médicamenteux, et ce, dès les phases précliniques.

En phase préclinique justement, une première évaluation de l'effet de la molécule sur le QT est désormais requise, au moyen de tests pratiqués sur des animaux. Son potentiel comme bloqueur des canaux hERG est également évalué. Et pour cause, la plupart des molécules allongeant le QT le font en inhibant le courant

potassique repolarisant I_{Kr} véhiculé par les canaux hERG. Les recommandations ICH-S7B préconisent ainsi d'effectuer des essais in-vitro, visant à repérer les molécules capables de bloquer ces canaux.

En revanche, l'harmonisation internationale est encore quelque peu dissonante : aucun protocole standard n'a été mis en place. C'est pourquoi, puisque les méthodes utilisées peuvent différer, il conviendrait de systématiquement indiquer leur sensibilité et leur spécificité [Darpo *et al.* 2014]. Quant aux valeurs jugées possiblement préoccupantes, il faudrait les déterminer en accord avec les autorités régulatrices.

E.2) ÉVALUATIONS

E.2.1) PRÉ-CLINIQUE

Les études précliniques requises ont pour objectifs d'identifier les molécules susceptibles d'allonger la repolarisation ventriculaire, et d'estimer l'étendue de cet allongement en fonction des concentrations plasmatiques.

Nous allons ici nous intéresser particulièrement aux essais in vitro, dont la finalité est de tester le potentiel d'une molécule comme bloqueur du canal hERG.

Rappelons que le blocage du canal potassique hERG aboutit à la réduction du courant I_{Kr} ce qui ralentit la repolarisation ventriculaire et allonge le QT. La vulnérabilité aux TdP peut alors s'en voir augmentée. D'ailleurs, la plupart des médicaments ayant été impliqués dans des cas de TdP sont, à des concentrations thérapeutiques ou relativement proches, des bloqueurs du canal potassique hERG. Ces essais in vitro ont l'avantage d'être relativement peu coûteux.

Le gold-standard pour détecter une inactivation du canal hERG, par une molécule, est la technique du patch-clamp. D'autres alternatives existent. On peut notamment avoir recours à la spectroscopie de fluorescence. Ces méthodes ne seront pas développées dans ce propos.

Toujours est-il qu'il en ressort que 40 à 70 % des molécules testées antagoniseraient le canal hERG. Mais la plupart d'entre elles ne sont que de faibles bloqueurs. A l'inverse, celles identifiées comme inhibant le courant I_{Kr} à des concentrations thérapeutiques ou relativement proches, et ne disposant que d'une seule voie de métabolisation et/ou d'élimination, verront à priori leur développement s'arrêter aussitôt.

Plus précisément, le ratio CI50/CPTmax est calculé pour estimer le blocage. CI50 est la Concentration plasmatique médicamenteuse libre Inhibant 50 % des canaux hERG. CPTmax correspond à la Concentration Plasmatique Thérapeutique maximale du médicament.

Il est aussi possible de mesurer la concentration plasmatique médicamenteuse induisant une prolongation de 10 % de l'intervalle QT. Là encore, elle serait comparée à la CPTmax [Wallis 2010].

Plus ces ratios sont élevés, moins le risque torsadogène est important. Au delà de 100, la marge de sécurité est confortable. Par contre, pour des ratios inférieurs à 30, on considère que le risque est significativement accru. Mais cela ne signifie pas nécessairement qu'il existe un risque de TdP. Dans l'éventualité où la molécule réduirait également certains courants dépolarisants, une repolarisation affaiblie n'aura que de moindres répercussions. Ainsi, lorsque le ratio CI50/CPTmax d'une molécule est inférieur à 30, il serait intéressant de directement pondérer les conséquences sur la repolarisation ventriculaire, en évaluant son effet sur d'autres canaux ioniques cardiaques. Des mécanismes pourraient se compenser et, le cas échéant, les futures analyses requises seraient alors moins chronophages et moins onéreuses. Toutefois, la perspective d'avoir à mener des investigations additionnelles peut d'emblée décourager les industriels à poursuivre le développement de ladite molécule.

Toujours à propos de ces ratios, certains estiment qu'un CI50/CPTmax inférieur à 30 (mais supérieur à 10) serait acceptable pour un médicament visant à traiter une pathologie létale. Quant à un ratio compris entre 30 et 100, il pourrait convenir en cas de pathologie dégénérative. Enfin, chez des sujets psychotiques, il serait plus prudent d'employer des médicaments dont le ratio CI50/CPTmax est supérieur à 100, car l'éventualité d'un suicide par overdose existe.

Ces tests *in vitro* ont également été pratiqués sur certains médicaments déjà commercialisés, et cela a donné lieu à une reclassification de leur risque torsadogène. Ce fut notamment le cas pour la thioridazine (MELLERIL), qui depuis, a été retirée du marché.

Néanmoins, tout comme un intervalle QT prolongé, l'inhibition de I_{Kr} est un marqueur de risque torsadogène insuffisamment spécifique.

Les expérimentations mises en place ne prennent pas en compte l'action de la molécules sur les autres canaux ioniques cardiaques. Or, cela pourrait grandement modérer un risque torsadogène.

De plus, l'absence d'inhibition de I_{Kr} ne signifie pas pour autant que la molécule est incapable d'impacter la repolarisation et d'allonger le QT. D'autres mécanismes participent à favoriser les TdP : une inhibition de $I_{Ks'}$, un courant sodique tardif renforcé, une libération accrue de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique, ...

Ne se focaliser que sur le blocage du canal hERG ne permet donc aucunement de tirer de premières conclusions quant au potentiel torsadogène d'une molécule. En revanche, s'intéresser à son effet sur les principaux canaux ioniques cardiaques, par la mesure des différentes CI50, fournirait des informations bien plus probantes. Ces données pourraient par la même occasion être intégrées à des modélisations visant à mieux apprécier les conséquences sur la repolarisation ventriculaire.

Et afin que de tels essais sur les canaux ioniques cardiaques ne constituent pas un frein au développement, en termes d'argent et de temps pour l'Industrie pharmaceutique, il conviendrait de cibler les canaux ioniques qui sont généralement les plus pertinents à étudier. Des analyses coût/bénéfice seraient à réaliser au préalable. En somme, les canaux ioniques n'ayant qu'un moindre impact sur la repolarisation (I_{to} par exemple), ou ceux qui ne sont que très rarement bloqués (I_{K1} par exemple), pourraient être mis de côté lors d'un screening standard. Du moins dans un premier temps.

Les expériences *in vitro* ont par ailleurs l'avantage de permettre l'étude de paramètres à des doses élevées, voire toxiques. Cela tombe à pic car, suivant les concentrations, certaines molécules sont capables d'interagir avec une variété de canaux ioniques cardiaques plus ou moins importante ; ce qui va pondérer, ou majorer, les conséquences du blocage des canaux hERG. Exploiter davantage les modèles précliniques devrait ainsi permettre de mieux appréhender les effets de la molécule, à des concentration thérapeutiques et suprapharmacologiques.

Les essais *in vivo*, eux, ont comme atout de permettre une exploration plus approfondie des effets de la molécule-mère et de ses métabolites (sauf de ceux spécifiques à l'espèce humaine). Néanmoins, on va naturellement retrouver une variabilité à tous niveaux. Et pour ce qui est de la mesure du QT, il sera nécessaire d'avoir recours à une méthode permettant de s'affranchir de l'influence de la FC.

Il n'est pas rare que les laboratoires pharmaceutiques enregistrent des ECG, dès les études de phase I. Pourtant, ces données collectées sont insuffisamment exploitées alors qu'elles pourraient s'avérer particulièrement précieuses, en particulier lorsqu'une étude approfondie du QT n'est pas réalisable par la suite [Shah 2008]. L'analyse minutieuse de ces ECG, par la caractérisation de la relation dose-effet au travers d'un large panel de concentrations, pourrait aussi constituer une approche supplémentaire pour déceler plus précocement un risque torsadogène. La gestion ultérieure du risque associé n'en serait qu'optimisée.

A ce propos, en décembre 2015, une actualisation des recommandations ICH-E14 a affirmé que, désormais, l'appréciation du risque proarythmique peut principalement s'appuyer sur les modélisations effets/doses.

Reste à savoir si les effets observés *in vitro* et *in vivo* resteront pertinents cliniquement parlant. Même si, la plupart du temps, ils vont dans le même sens que les résultats obtenus en phase clinique, il peut quelquefois y avoir discordance. Ce n'est pas étonnant puisque de nombreux paramètres influent sur la réponse clinique : lipophilie de la molécule, accumulation tissulaire (notamment

au niveau cardiaque), présence de métabolites cardiotoxiques, propriétés ancillaires de la molécule, action sur divers canaux ioniques cardiaques, action sur des récepteurs adrénergiques, ... Or, *in vitro*, les effets hémodynamiques de la molécule, le rôle que peuvent jouer les métabolites de la molécule mère, les influences neuronales et hormonales, la liaison aux protéines plasmatiques, ..., ne peuvent être pris en compte.

Il arrive ainsi parfois qu'une prolongation du QT ne soit pas détectée, lors d'études effectuées *in vitro*, car engendrée par un métabolite et non par la molécule mère. Il en est de même pour les études *in vivo* menées sur des animaux. Certains métabolites sont spécifiques de l'espèce humaine.

Voilà pourquoi réussir à recréer des modèles expérimentaux reproduisant un maximum ce qu'il est susceptible d'avvenir dans un organisme humain constituerait en soit déjà une avancée majeure.

E.2.2) CLINIQUE : ÉTUDE APPROFONDIE DU QT [Meyer 2013 ; Turner et al. 2016]

Il est fortement recommandé que tout médicament, en cours de développement et n'étant pas à visée cardiaque, soit soumis à une "étude approfondie du QT" ("thorough QT study" ou étude TQT).

Sont également concernées les molécules déjà commercialisées faisant l'objet d'une demande d'AMM pour une nouvelle formulation, un dosage différent, une indication supplémentaire, ..., si leurs biodisponibilités s'en voient augmentées. Seuls sont exemptés les médicaments topiques faiblement ou non absorbés par l'organisme, les agents cytotoxiques (problème éthique) et les anticorps monoclonaux (à moins que des données précliniques ou cliniques soient en faveur d'un potentiel proarythmique). Plusieurs observations ont montré que la taille importante des anticorps monoclonaux les empêche d'atteindre la cavité des canaux hERG. Ils ne peuvent donc à priori pas bloquer ces canaux [Wallis 2010].

Généralement menée en parallèle des études de phase II B (car elle nécessite d'avoir identifié au préalable le profil pharmacocinétique de la molécule ainsi que les doses thérapeutiques), l'étude TQT ne vise pas à quantifier un risque torsadogène, mais à distinguer les médicaments présentant une sécurité relative. Des doses suprathérapeutiques sont aussi testées dans le but de prévoir ce qu'il pourrait advenir chez la population cible en cas d'overdose, de métabolisation ou d'élimination altérées, ...

On cherche à détecter une prolongation du QT d'au moins 5 ms. Ce seuil a été déterminé empiriquement. Pour une prolongation moindre, le risque de TdP est jugé négligeable. Lors des phases de développement ultérieures, le médicament ne nécessitera alors qu'une surveillance ECG standard. En revanche, lorsque la prolongation moyenne du QT dépasse les 5 ms, jusqu'à preuve du contraire, la molécule est considérée comme à risque. Quand cet allongement dépasse les 20 ms, le risque apparaît d'autant plus important.

Ainsi, dès lors que la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % excède les 10 ms, une évaluation plus poussée du risque proarythmique est requise, notamment en procédant à une surveillance ECG attentive des populations cibles. Dans ce cas, les études à mener seront très coûteuses et la plupart du temps, le laboratoire décide d'avorter aussitôt le développement de ladite molécule. Il ne paraît justifier de poursuivre les études cliniques que si le médicament est indiqué dans une pathologie potentiellement létale, ou qu'il pourrait constituer une avancée thérapeutique majeure dans son domaine. Et depuis peu, la FDA encourage les laboratoires à poursuivre le développement des molécules les plus prometteuses, en dépit d'une étude TQT "positive" [Turner *et al.* 2016].

Généralement, les résultats des essais précliniques et de l'étude TQT concordent [Thomsen *et al.* 2006]. Lorsqu'une étude TQT n'est pas envisageable, les autorités compétentes accordent d'autant plus de poids aux données précliniques [Rock *et al.* 2009]. Cependant, trouver une alternative à l'analyse TQT est nécessaire. En effet, des expérimentations menées *in vitro* et sur des animaux ne peuvent entièrement se substituer à des observations directement réalisées sur l'Homme.

Les instances réglementaires du médicament ont ainsi fait un choix en terme de sécurité sanitaire. Pour elles, mieux vaut que le développement de certaines molécules soit interrompu à tort, plutôt que des médicaments soient commercialisés et se révèlent finalement torsadogènes.

D'ailleurs, depuis l'adoption des directives de 2005, aucun des médicaments parvenus sur le marché n'a fait l'objet de signalements non attendus d'allongement du QT.

Mais cette étude TQT est décriée, tant par des industriels que par certains spécialistes. Bien qu'ayant une sensibilité avoisinant les 100 %, son manque de spécificité, son coût exorbitant (entre 2 et 3 millions de dollars), sa réalisation tardive dans le processus de développement, la taille importante des échantillons à constituer, l'usage de la moxifloxacine (contrôle positif) hors indications, sont source de critiques [Darpo *et al.* 2014 ; Witchel 2011]. En outre, au regard des différences existant entre sexes et de la variation circadienne, un allongement du QT de 5-10 ms est loin d'être préoccupant. Le seuil retenu, exigeant une évaluation plus poussée du risque torsadogène, est donc jugé trop bas par l'Industrie pharmaceutique. Et tout le monde est unanime sur le fait que la durée du QT est un marqueur imparfait.

C'est pourquoi, un intérêt grandissant est porté à l'élaboration d'alternatives permettant d'évaluer le risque proarythmique. Elles ne doivent cependant pas se cantonner à des essais non-cliniques.

Signalons que les études TQT ne sont menées que sur des sujets sains, âgés de 18 à 45 ans. Or, au vu de la rareté de l'événement indésirable, il semblerait pertinent d'inclure des patients présentant des facteurs de risque de TdP.

Enfin, petit aparté concernant la taille des échantillons de population, lors des essais cliniques de phases I et II. Si, en phase préclinique, aucune anomalie ayant trait à la repolarisation n'avait été détectée, il est tout de même conseillé d'inclure au moins 100 sujets. A l'inverse, si une anomalie avait été repérée, au moins 200 sujets devront être inclus [Haverkamp *et al.* 2000].

Une fois encore, ces tailles d'échantillons restent infimes au regard de la rareté

des TdP. C'est pourquoi, la moindre altération de la repolarisation est un signal à prendre en compte, devant être scrupuleusement analysé afin d'en déterminer la cause : variation aléatoire ou effet imputable à la molécule.

E.3) PERSPECTIVES D'AMÉLIORATION [SCHWARTZ ET AL. 2016 ; WITCHEL 2011]

Détecter si une molécule, ou l'un de ses métabolites, allongent ou non le QT fait partie intégrante du développement de médicaments. Tout comme l'estimation de son potentiel en tant que bloqueur de IKr. Mais présentement, l'évaluation du risque torsadogène d'une molécule se borne principalement à cela. Or, ce n'est pas parce qu'un médicament allonge l'intervalle QT, ou bloque le canal hERG, qu'il est nécessairement torsadogène. Loin de là. Il ne le sera que s'il augmente également la dispersion de la repolarisation.

De surcroît, ces investigations sont chronophages et très coûteuses, alors même qu'elles sont insuffisamment spécifiques.

Donc compte tenu des nombreux facteurs de risque et de la rareté de l'événement, la conception de modèles expérimentaux reproduisant cette tachycardie polymorphe et, intégrant un maximum de facteurs de risque, apparaît incontournable . De nombreux experts estiment d'ailleurs que les directives actuelles font fi des expérimentations simulant la vulnérabilité accrue de sujets à risque [Thomsen et al. 2006]. Et c'est ainsi que, depuis les années 2000, l'élaboration de méthodes et de modèles, qui pourraient améliorer l'évaluation du risque torsadogène, suscite un engouement particulier [Lawrence et al. 2006].

Des modélisations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques sont de plus en plus employées, au cours du développement clinique d'un médicament [Darpo et al. 2014]. Combinées aux données obtenues en préclinique, où les doses testées peuvent être bien plus élevées, elles pourraient potentiellement fournir des informations de premier plan. Les essais effectués sur des cardiomyocytes issus de cellules souches embryonnaires, et les simulations informatiques sont même en

train de supplanter les expérimentations réalisées à partir de modèles animaux. Néanmoins, évaluer chaque outil et chaque méthode demande un investissement considérable, que ce soit en termes de temps ou d'argent. Qui plus est, avant qu'un modèle ne puisse obtenir l'aval des autorités régulatrices pour son adoption à grande échelle, il doit d'abord être standardisé, être assez largement éprouvé et être relativement facilement accessible. Nous pouvons pourtant noter que les directives en vigueur, ICH-S7B et ICH-E14, furent internationalement adoptées alors même qu'elles n'avaient pas fait l'objet de tant de validations.

Malgré toutes les exigences à saisir, sous l'impulsion de la FDA, du Cardiac Safety Research Consortium, ou encore de la Safety Pharmacology Society, de nouvelles propositions pour une meilleure évaluation du risque torsadogène sont actuellement à l'étude. Il s'agirait à terme de remplacer les directives ICH-S7B et ICH-E14, en place depuis 2005. Mais cela va encore nécessiter quelques années de travail.

Le modèle en développement, nommé CiPA (Comprehensive in-vitro Pro-arrhythmia Assay ou Essais inclusifs de proarythmie in vitro), serait composé de 4 volets :

- Etude des effets de la molécule sur une sélection de canaux ioniques cardiaques (obtenus à partir de systèmes d'expression hétérologue), via un système patch-clamp automatisé.
- Pour l'instant, les recommandations ICH-S7B ne se focalisent que sur les effets de la molécule sur le canal hERG, et le gold standard est un patch-clamp manuel, au moindre rendement.
- Observations in silico de l'impact de la molécule sur le PA, au moyen de modélisations informatiques intégrant les données précédemment obtenues. Un intérêt particulier serait porté à la détection de métriques (EAD, ...) pouvant signer un risque proarythmique accru.
- Observations in vitro, sur des cardiomyocytes provenant de cellules souches embryonnaires. Elles visent à étayer les résultats obtenus in silico, ainsi qu'à les compléter. Et pour cause, certains mécanismes (trafic protéique

altéré, ...) ne sont pas détectables lors de simulations informatiques.

- Observations lors des études de première administration à l'Homme, pour visualiser d'éventuels effets électrophysiologiques non décelés précédemment.

La finalité des essais CiPA serait donc principalement d'améliorer l'évaluation préclinique du risque proarythmique de molécules candidates. Cela ralentirait moins le développement médicamenteux, à tous points de vue.

Le coût des études précliniques et cliniques devrait, par la même occasion, s'en voir substantiellement réduit. Déjà, il n'y aurait plus à effectuer de manière quasi systématique l'onéreuse (et tardive) étude TQT.

Enfin, le potentiel torsadogène de médicaments arrivant sur le marché serait plus justement estimé ; toute molécule allongeant le QT ne devant pas être considérée comme à risque.

F) COMMENTAIRES

Les outils actuellement utilisés pour prédire un risque de TdP sont imparfaits, que ce soit à l'échelle de l'individu ou des populations. Ils permettent de détecter la présence d'un risque, mais sont incapables de l'évaluer.

L'estimation de ce risque est particulièrement difficile étant donné qu'il est multifactoriel et qu'il dépend, entre autres, de prédispositions génétiques (mutations et polymorphismes).

Cette estimation est également compliquée par :

- la variabilité intra et inter-individuelle du QT
- les limitations inhérentes aux essais :
 - validité et applicabilité à l'Homme des études précliniques
 - essais insuffisamment puissants pour permettre la détection d'événements rares.

Plusieurs biomarqueurs semblent néanmoins prometteurs. Ils n'ont par contre pas encore été homologués par les instances réglementaires du médicament. Une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine des TdP permettra également l'élaboration d'outils prédictifs plus performants.

Des marqueurs permettant de détecter une "réserve de repolarisation" réduite, y compris chez des sujets ne recevant aucun traitement connu pour allonger la durée du QT, seraient particulièrement intéressants et utiles. Ils rendraient apparent un risque latent de TdP.

Pour certains, compte tenu de l'issue potentiellement fatale des TdP, il est plus important que les marqueurs prédictifs visent une sensibilité de 100%, au détriment de la spécificité [Topilski *et al.* 2007].

Quoi qu'il en soit, de gros progrès restent à faire pour optimiser la stratification du risque torsadogène. L'utilisation concomitante de plusieurs paramètres devrait permettre une évaluation plus fiable et plus affinée de ce risque. L'idéal serait d'ailleurs de concevoir un outil prédictif intégrant directement différents biomarqueurs, capable de présumer des conséquences cliniques pour l'Homme.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Jusqu'à 3 % des prescriptions comporteraient au moins un médicament susceptible d'allonger le QT [Viskin *et al.* 2003]. Et les facteurs pouvant accroître la dispersion de la repolarisation sont nombreux. Ainsi, même si les TdP constituent un événement indésirable rare voire exceptionnel, le nombre de sujets touchés n'est aucunement négligeable.

Et il est en effet inacceptable que des médicaments visant à soulager de bénignes conditions (rhinite allergique, nausées ou vomissements, ...) puissent mener à une issue fatale.

Néanmoins, concevoir un médicament dépourvu d'effet indésirable est utopique. C'est pourquoi, il ne faudrait pas que tout l'intérêt porté aux TdP constitue un frein trop important au progrès thérapeutique.

Il est d'ailleurs fort probable que des molécules d'intérêt aient été laissées de côté en raison d'un risque torsadogène, même infime.

En tout cas, il est certain qu'une molécule prolongeant le QT ne peut actuellement espérer poursuivre les étapes de développement que si elle constitue une avancée thérapeutique majeure dans son domaine.

Dans le cas de figure où il n'existe pas de meilleure alternative et que la pathologie est sérieuse, suspendre le développement d'une nouvelle molécule ou procéder à un retrait du marché d'un médicament existant n'est pas la meilleure stratégie à adopter. Un excès de prudence pourrait même, au final, se révéler néfaste.

Faire état de la balance bénéfice/risque d'un médicament nécessite de comparer le risque torsadogène aux risques auxquels exposent les autres options thérapeutiques. Il convient également de prendre en compte le risque encouru par le patient, de par la sévérité de la pathologie à traiter et des risques lui étant inhérents. Ainsi, malgré un potentiel torsadogène avéré, des molécules telles que

le trioxyde d'arsenic restent commercialisées car leurs balances bénéfice/risque sont jugées favorables.

Somme toute, les TdP restent un événement relativement rare. C'est pourquoi la mise sur le marché de molécules potentiellement torsadogènes doit, avant toute chose, se faire selon l'indication thérapeutique de la molécule. C'est ce qui permet finalement de déterminer si le risque encouru est acceptable, ou non.

D'autre part, le fait qu'un médicament allonge le QT, et donc la durée de repolarisation, ne signifie pas pour autant qu'il soit torsadogène. Il ne le sera que s'il augmente également la dispersion de la repolarisation.

Le déclenchement de TdP n'étant possible sans l'apparition préalable d'EAD, il apparaît crucial d'identifier les paramètres permettant à ces dernières de se développer :

- triangulation du PA
- dispersion temporelle de la repolarisation (ou instabilité) augmentée
- dispersion spatiale de la repolarisation augmentée

Lors du développement d'une molécule, on cherche à détecter une éventuelle prolongation du QT. Évaluer le potentiel arythmogène est en réalité bien plus complexe. D'ailleurs, en raison de la variabilité inter-individuelle et du concept de "réserve de repolarisation", une évaluation exacte du risque torsadogène n'est pas concevable. Néanmoins, des outils prédictifs prometteurs ont déjà été développés. Et leur utilisation conjointe permettrait une appréciation plus afinée de ce risque.

Les TdP surviennent toujours dans un contexte d'intervalles QT prolongés. Et il n'est pas possible de définir à partir de quelle durée un allongement du QT devient proarythmique. En revanche, certaines situations sont plus alarmantes que d'autres. Par exemple, un QT corrigé dépassant les 500 ms, chez un sujet en bradycardie, nécessite une surveillance renforcée. De même, un QT excédant les 500 ms, ou prolongé d'au moins 60 ms, suite à l'administration d'un médicament

potentiellement torsadogène, est hautement prédictif d'un risque d'arythmie. En routine, pour évaluer une vulnérabilité accrue aux TdP, la mesure de l'intervalle QT devrait au moins s'accompagner d'une analyse de la morphologie de l'onde T et de l'éventuelle onde U, en se focalisant plus particulièrement sur les variations observables entre battements cardiaques consécutifs.

Enfin, des efforts doivent être faits afin de sensibiliser davantage le corps médical à l'existence de cette canalopathie cardiaque, aux facteurs qui la favorisent, et à ses possibles manifestations. Ainsi, face à un patient présentant palpitations, vertiges, syncopes, ou encore convulsions, la possibilité d'un LQTS, y compris congénital, doit être envisagée. Sans oublier que la prévention passe aussi par l'information des patients.

CONCLUSIONS

Thèse soutenue par : Mme DUBOST Myriam

Le but de cette thèse bibliographique est de tenter de faire le point sur les torsades de pointes : mécanismes impliqués, facteurs favorisants, évaluation du risque torsadogène, ...

Et il en ressort que les outils actuellement utilisés pour prédire un risque de torsades de pointes sont imparfaits, que ce soit à l'échelle de l'individu ou des populations. Ils permettent certes de détecter la présence de ce risque, mais ils sont incapables de l'évaluer à proprement parler. Et pour cause, l'estimer s'avère particulièrement complexe étant donné qu'il est multifactoriel et qu'il dépend, entre autres, de prédispositions génétiques (mutations et polymorphismes).

Déetecter si une molécule, ou l'un de ses métabolites, allongent ou non le QT fait désormais partie intégrante du développement de médicaments. Tout comme l'estimation de son potentiel en tant que bloqueur de I_{Kr} . Mais présentement, l'évaluation du risque torsadogène d'une molécule se borne principalement à cela.

Or, ce n'est pas parce qu'un médicament allonge l'intervalle QT, ou bloque le canal potassique hERG, qu'il est nécessairement torsadogène. Loin de là. Il ne le sera que s'il augmente également la dispersion de la repolarisation.

De surcroît, ces investigations sont chronophages et très coûteuses, alors même qu'elles sont insuffisamment spécifiques.

Donc compte tenu des nombreux facteurs de risque et de la rareté de l'événement, la conception de modèles expérimentaux reproduisant cette tachycardie ventriculaire polymorphe, et intégrant un maximum de facteurs de risque, paraît incontournable.

Une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine des torsades de pointes aidera également à l'élaboration d'outils prédictifs plus performants.

Et justement, le déclenchement de torsades de pointes n'étant possible sans l'apparition préalable de post-dépolarisations précoces, il apparaît crucial d'identifier les paramètres permettant à ces dernières de se développer :

- triangulation du potentiel d'action cardiaque
- augmentation de la dispersion temporale (ou instabilité) de la repolarisation ventriculaire
- augmentation de la dispersion spatiale de la repolarisation ventriculaire

Plusieurs biomarqueurs semblent déjà prometteurs, même s'ils n'ont pas encore été homologués par les instances réglementaires du médicament. Leur utilisation conjointe devrait permettre une meilleure appréciation de ce risque.

Par ailleurs, jusqu'à 3 % des prescriptions comporteraient au moins un médicament susceptible d'allonger le QT [Viskin *et al.* 2003]. Or, une fois encore, les facteurs pouvant accroître la dispersion de la repolarisation sont multiples. De ce fait, même si les torsades de pointes constituent un événement indésirable rare voire exceptionnel, le nombre de sujets touchés n'est aucunement négligeable.

Les torsades de pointes surviennent toujours dans un contexte d'intervalles QT prolongés. Mais il n'est pas possible de définir à partir de quelle durée un allongement du QT devient proarythmique. En revanche, certaines situations sont plus alarmantes que d'autres. Par exemple, un QT corrigé dépassant les 500 ms, chez un sujet en bradycardie, nécessite une surveillance renforcée. De même, un QT excédant les 500 ms, ou prolongé d'au moins 60 ms, suite à l'administration d'un médicament potentiellement torsadogène, est hautement prédictif d'un risque d'arythmie. En routine, pour évaluer une vulnérabilité accrue aux torsades de pointes, la mesure de l'intervalle QT devrait au moins s'accompagner d'une analyse de la morphologie de l'onde T et de l'éventuelle onde U, en se focalisant plus particulièrement sur les variations observables entre battements cardiaques consécutifs.

Des efforts, afin de sensibiliser davantage le corps médical à cette canalopathie cardiaque, aux facteurs qui la favorisent, et à ses possibles manifestations, seraient aussi souhaitables. Ainsi, face à un patient présentant palpitations, vertiges, syncopes, ou encore convulsions, la possibilité d'un syndrome du QT long congénital devrait être envisagée.

Et quand l'instauration d'un médicament pouvant allonger le QT est envisagée, il conviendrait de mieux prendre en compte les principaux facteurs de risque torsadogène, afin d'améliorer la prise en charge des patients. L'objectif étant de n'être ni dans l'excès de prudence, ni dans l'imprudence.

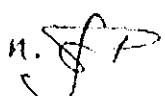
Enfin, somme toute, les torsades de pointes restent un événement relativement rare. C'est pourquoi, que ce soit pour la mise sur le marché de molécules potentiellement torsadogènes ou pour leur emploi, la décision d'avoir recours à ces molécules doit, avant toute chose, se faire en fonction de leurs indications thérapeutiques. C'est ce qui permet finalement de déterminer si le risque encouru par le patient est acceptable, ou non.

Le Président de la thèse,

Nom :

TOD Michel

Signature :



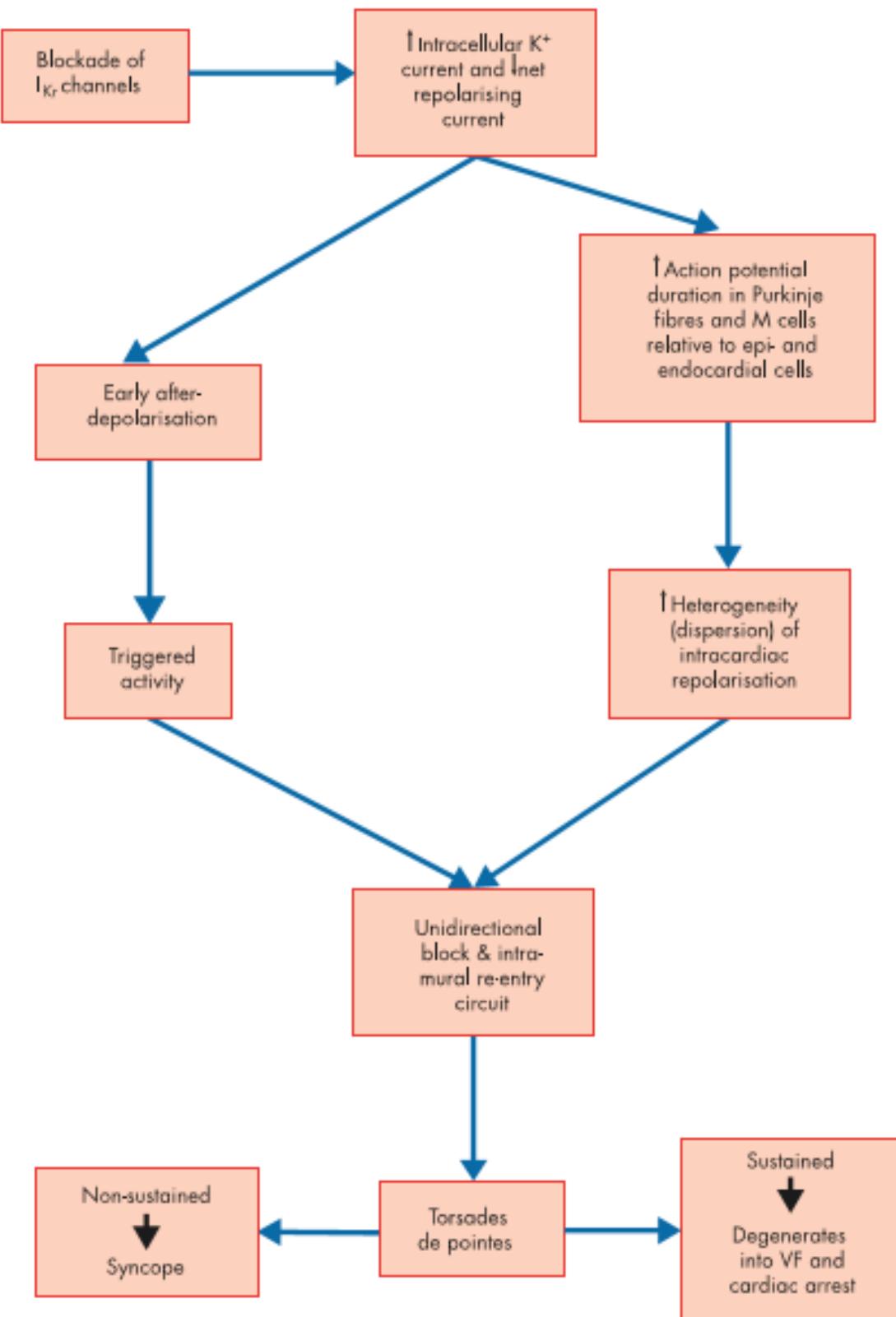
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon1,



Professeure C. VINCIGUERRA
Signature :

ANNEXE 1 : MÉCANISMES DES TORSADES DE POINTES

[Yap et al. 2003]



ANNEXE 2 : MOLÉCULES TORSADOGÈNES : CATÉGORISATIONS

RISQUE CONDITIONNEL DE TdP (PAGE 1/2)

[d'après crediblemeds.com, au 13/11/2018]

DCI	Spécialités renfermant la molécule	Classe pharmacothérapeutique	Risque de TdP mentionné dans le RCP
Amantadine	MANTADIX, SYMMETREL	agoniste dopaminergique / antiviral	oui
Amisulpride	SOLIAN	neuroleptique	oui
Amitriptyline	ELAVIL, LAROXYL	antidépresseur tricyclique	oui
Amphotéricine B	ABELCET, AMBISOME, FUNGIZONE	antibiotique et antifongique (polyène)	oui
Amsacrine	AMSALYO	anticancéreux	non
Atazanavir	REYATAZ	antirétroviral (IP)	oui
Bendrofluméthiazide	TENSIONORME	diurétique thiazidique	oui
Chloral hydrate	NERVIFENE	sédatif	non
Cimétidine		anti-H2	non
Diphenhydramine	ACTIFED Rhume Jour et Nuit, NAUTAMINE	anti-H1	oui
Doxépine	QUITAXON	antidépresseur tricyclique	oui
Esoméprazole	INEXIUM, NEXIUM Control	IPP	non
Famotidine		anti-H2	non
Fluoxétine	PROZAC	antidépresseur ISRS	oui
Fluvoxamine	FLOXYFRAL	antidépresseur ISRS	non
Furosémide	LASILIX, LOGIRENE	diurétique de l'anse	non
Galantamine	REMINYL	anticholinestérasique	oui
Hydrochlorothiazide	ACUILIX, ALTEISDUO, BRIAZIDE, CIBADREX, CO RENITEC, COAPROVEL, COKENZEN, CONEBILOX, COOLMETEC, COTAREG, COTEOLA, COTRIATEC, ESIDREX, EXFORGE, FORTZAAR, HYTACAND, HYZAAR, IFIRMACOMBI, LODOZ, MICARDISPLUS, MODUCREN, MODURETIC, NISISCO, PRESTOLE, PRITORPLUS, TEMERITDUO, WYTENS, ZESTORETIC, ZOFENILDUO	diurétique thiazidique	oui

RISQUE CONDITIONNEL DE TdP (PAGE 2/2)

Hydroxychloroquine	PLAQUENIL	antipaludéen / anti-inflammatoire	oui
Hydroxyzine	ATARAX	anti-H1	oui
Indapamide	BIPRETERAX, FLUDEX, NATRIXAM, PARATERAX, PRETERAX, PRETERVAL	diurétique thiazidique	oui
Itraconazole	SEMPERA, SPORANOX	antifongique	non
Ivabradine	PROCORALAN	inhibiteur du courant pacemaker If	non
Kétoconazole		antifongique	non
Lansoprazole	LANZOR, OGAST	IPP	non
Lopéramide	DIARETYL, DIASTROLIB, ERCESTOP, GASTROWELL, IMODIUM, INDIARAL	antidiarrhéique	non
Métoclopramide	ANAUSIN, MIGPRIV, PRIMPERAN, PROKINYL	antiémétique	oui
Métronidazole	BI MISSILOR, BIRODOGYL, FLAGYL, PYLERA, RODOGYL	antiprotozoaire	non
Olanzapine	ONEZYP, ZALASTA, ZYPADHERA, ZYPREXA	neuroleptique de 2 ^{ème} génération	oui
Oméprazole	MOPRAL, ZOLTUM	IPP	non
Pantoprazole	EUPANTOL, INIPEPSIA, INIOPOMP, IPRAALOX, PANTOLOC Control	IPP	non
Paroxétine	DEROXAT, DIVARIUS	antidépresseur ISRS	non
Piperacilline / Tazobactam		antibiotiques	non
Posaconazole	NOXAFIL	antifongique	oui
Propafénone	RYTHMOL	antiarythmique IC	oui
Quétiapine	XEROQUEL	neuroleptique de 2 ^{ème} génération	oui
Quinine	HEXAQUINE, OKIMUS, QUINIMAX	antipaludéen	oui
Sertraline	ZOLOFT	antidépresseur ISRS	non
Solifénacine	VESICARE	antispasmodique urinaire	oui
Trazodone	TRAZOLAN, TRITTICO	antidépresseur autre	non
Voriconazole	VFEND	antifongique	oui
Ziprasidone	ZELDOX	neuroleptique de 2 ^{ème} génération	non

RISQUE POSSIBLE DE TdP (PAGE 1/3)

[d'après crediblemeds.com, au 13/11/2018]

DCI	Spécialités renfermant la molécule	Classe pharmacothérapeutique	Risque de TdP mentionné dans le RCP
Alfuzosine	URION, XATRAL	alpha1-bloquant	non
Apalutamide	-	anticancéreux	non
Apomorphine	APOKINON, DOPACEPTIN, IXENSE, UPRIMA	agoniste dopaminergique	non
Aripiprazole	ABILIFY	neuroleptique de 2 ^{ème} génération	oui
Atomoxétine	STRATTERA	psychostimulant	oui
Bédaquiline	SIRTURO	antibiotique (diarylquinoline)	non
Bendamustine	LEVACT	anticancéreux	non
Bortézomib	VELCADE	anticancéreux	oui
Bosutinib	BOSULIF	anticancéreux	non
Buprénorphine	OROBUPRE, SUBOXONE, SUBUTEX, TEMGESIC	agoniste-antagoniste morphinique	non
Cabozantinib	CABOMETYX	anticancéreux	non
Capécitabine	XELODA	anticancéreux	oui
Céritinib	ZYKADIA	anticancéreux	non
Clofazimine	LAMPRENE	anti-lèpre	oui
Clomipramine	ANAFRANIL	antidépresseur tricyclique	oui
Clozapine	LEPONEX	neuroleptique de 2 ^{ème} génération	oui
Crizotinib	XALKORI	anticancéreux	non
Cyamémazine	TERCIAN	neuroleptique	oui
Dabrafénib	TAFINLAR	anticancéreux	non
Dasatinib	SPRYCEL	anticancéreux	non
Dégéralix	FIRMAGON	anticancéreux	non
Délamanide	DELTYBA	antibiotique (antituberculeux autre)	non
Dexmédétomidine	DEXDOR	sédatif	non
Dihydroartémisine + Pipéraquine	EURARTESIM	antipaludéen	non
Efavirenz	ATRIPLA, SUSTIVA	antirétroviral (INNTI)	non
Eliglustat	CERDELGA	inhibiteur de la glucosylcéramide synthase	non
Encorafenib	BRAFTOVI	anticancéreux	non
Epirubicine	FARMORUBICINE	anticancéreux	non
Eribuline	HALAVEN	anticancéreux	non
Felbamate	TALOXA	antiépileptique	non
Fingolimod	GILENYA	immunosuppresseur sélectif	non
Fluorouracile	-	anticancéreux	oui

RISQUE POSSIBLE DE TdP (PAGE 2/3)

Flupentixol	FLUANXOL	neuroleptique	oui
Granisétron	KYTRIL	antiémétique	non
Imipramine	TOFRANIL	antidépresseur tricyclique	oui
Inotuzumab	BESPONSA	anticancéreux	non
Isradipine	ICAZ	anticalcique	non
Lapatinib	TYVERB	anticancéreux	non
Lenvatinib	LENVIMA	anticancéreux	non
Leuprogréline	ELIGARD, ENANTONE	analogue de la GnRH	non
Lithium	TERALITE	normothymique	non
Lopinavir	KALETRA	antirétroviral (IP)	non
Maprotiline	LUDIOMIL	antidépresseur	non
Mémantine	EBIXA	anticholinestérasique	non
Midostaurine	RYDAPT	anticancéreux	non
Mifépristone	MIFEGYNE, MIFFEE	anti-progestatif	non
Mirabégron	BETMIGA	antispasmodique urinaire	non
Mirtazapine	NORSET	antidépresseur autre	non
Nicardipine	LOXEN	anticalcique	non
Nilotinib	TASIGNA	anticancéreux	oui
Norfloxacine	-	antibiotique (fluoroquinolone)	oui
Nortriptyline	NORTRILEN	antidépresseur tricyclique	oui
Nusinersen	SPINRAZA	oligonucléotide antisens	non
Ofloxacine	MONOFLOCET, OFLOCET	antibiotique (fluoroquinolone)	oui
Osimertinib	TAGRISSO	anticancéreux	non
Oxytocine	SYNTOCINON	hormone post-hypophysaire	non
Palipéridone	TREVICTA, XEPLION	neuroleptique de 2 ^{ème} génération	oui
Palonosétron	AKYNZEO, ALOXI	antiémétique	non
Panobinostat	FARYDAK	anticancéreux	non
Pasiréotide	SIGNIFOR	anologue de la somatostatine	non
Pazopanib	VOTRIENT	anticancéreux	non
Pimavansérine	NUPLAZID	neuroleptique de 2 ^{ème} génération	non
Pipampéroné	DIPIPERON	neuroleptique	oui
Primaquine	-	antipaludéen	non
Prométhazine	FLUISEDAL, PHENERGAN, RHINATHIOL, TUSSISEDAL	Anti-H1	oui
Rilpivirine	EDURANT, EVIPLERA, JULUCA, ODEFSEY	antirétroviral (INNTI)	non
Rispéridone	RISPERDAL, RISPERDALCONSTA	neuroleptique de 2 ^{ème} génération	oui
Romidepsine	ISTODAX	anticancéreux	non

RISQUE POSSIBLE DE TdP (PAGE 3/3)

Sorafénib	NEXAVAR	anticancéreux	non
Sunitinib	SUTENT	anticancéreux	oui
Tacrolimus	ADOPORT, ADVAGRAF, ENVARSUS, MODIGRAF, PROGRAF	immunosuppresseur	oui
Tamoxifène	NOLVADEX	anticancéreux	non
Télithromycine	KETEK	antibiotique (macrolide)	oui
Tétrabénazine	TETMODIS, XENAZINE	psycholeptique autre (chorée de Huntington)	oui
Tiapride	TIAPRIDAL	neuroleptique	oui
Tipiracil & Trifluridine	LONSURF	anticancéreux	non
Tizanidine	SIRDALUD	myorelaxant	non
Toltérodine	DETRUSITOL	antispasmodique urinaire	non
Torémifène	FARESTON	anticancéreux	non
Tramadol	BIODALGIC, CONTRAMAL, IXPRIM, MONOALGIC, MONOCRIXO, OROZAMUDOL, SKUDEXUM, TAKADOL, TOPALGIC, ZALDIAR, ZAMUDOL, ZUMALGIC	antalgique	non
Trimipramine	SURMONTIL	antidépresseur tricyclique	oui
Vardénafil	LEVITRA	inhibiteur PDE5	non
Vémurafénib	ZELBORA	anticancéreux	non
Venlafaxine	EFFEXOR	antidépresseur IRSNA	oui
Vorinostat	ZOLINZA	anticancéreux	non
Zuclopenthixol	CLOPIXOL	neuroleptique	oui

RISQUE AVÉRÉ DE TdP [d'après crediblemed.com, au 13/11/2018]

DCI	Spécialités renfermant la molécule	Classe pharmacothérapeutique	Risque de TdP mentionné dans le RCP
Amiodarone	CORDARONE	antiarythmique III	oui
Anagrélide	AGRELIN, XAGRID	antiagrégant plaquettaire	oui
Arsenic trioxyde	TRISENOX	anticancéreux	oui
Azithromycine	AZADOSE, ORDIPHA, ZITHROMAX	antibiotique (macrolide)	oui
Chloroquine	NIVAQUINE, SAVARINE	antipaludéen	oui
Chlorpromazine	LARGACTIL	neuroleptique	oui
Ciprofloxacine	CIFLOX, UNIFLOX	antibiotique (fluoroquinolone)	oui
Citalopram	SEROPRAM	antidépresseur (ISRS)	oui
Clarithromycine	MONOZECLAR, ZECLAR	antibiotique (macrolide)	oui
Cocaïne	-	-	
Disopyramide	ISORYTHM, RYTHMODAN	antiarythmique IA	oui
Dompéridone	MOTILIUM	antiémétique	oui
Donépézil	ARICEPT	anticholinestérasique	oui
Dronédarone	MULTAQ	antiarythmique III	non
Dropéridol	DROLEPTAN	neuroleptique / antiémétique	oui
Erythromycine	EGERY, ERY, ERYTHROCINE, PEDIAZOLE	antibiotique (macrolide)	oui
Escitalopram	SEROPLEX	antidépresseur (ISRS)	oui
Flecaïnide	FLECAINE	antiarythmique IC	oui
Fluconazole	BEAGYNE, OROFLUCO, TRIFLUCAN	antifongique	oui
Halopéridol	HALDOL	neuroleptique	oui
Lévofloxacine	TAVANIC	antibiotique (fluoroquinolone)	oui
Lévomépromazine	NOZINAN	neuroleptique	oui
Méthadone	MEPHENON	agoniste des récepteurs opiacés	oui
Moxifloxacine	IZILOX	antibiotique (fluoroquinolone)	oui
Ondansétron	SETOFILM, ZOPHREN	antiémétique	non
Oxaliplatin	ELOXATINE	anticancéreux	non
Pentamidine	PENTACARINAT	antifongique / antiprotozoaire	oui
Pimozide	ORAP	neuroleptique	oui
Propofol	DIPRIVAN	anesthésique général	non
Quinidine	QUINIMAX	antipaludéen	oui
Roxithromycine	RULID	antibiotique (macrolide)	oui
Sévoflurane	SEVORANE	anesthésique général	non
Sotalol	SOTALEX	antiarythmique III	oui
Sulpiride	DOGMATIL	neuroleptique	oui
Terlipressine	GLYPRESSINE, HAEMOPRESSIN	vasoconstricteur	oui
Vandétanib	CAPRELSA	anticancéreux	oui

ANNEXE 3 : STRATIFICATION DU RISQUE TORSADOGÈNE, PAR GRANDES CLASSES

PHARMACOTHÉRAPEUTIQUES

(stratification réalisée à partir de la catégorisation des risques retrouvée sur *crediblemeds.com*)

Antiarythmiques		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	amiodarone	Cordarone
	disopyramide	Isorythm – Rythmodan
	dronédarone	Multaq
	flécaïnide	Flecaïne
	sotalol	Sotalex
Risque conditionnel	propafénone	Rhythmol

Antibiotiques		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	azithromycine	Azadose – Ordipha – Zithromax
	ciprofloxacine	Ciflox – Uniflox
	clarithromycine	Monozelclar – Zeclar
	érythromycine	Egéry – Ery – Erythrocine – Pédiazole
	lévofloxacine	Tavanic
	moxifloxacine	Izilox
	roxithromycine	Rulid
Risque possible	bédaquiline	Sirturo
	délamanide	Deltyba
	norfloxacine	-
	ofloxacine	Monoflocet – Oflocet
	télithromycine	Ketek
Risque conditionnel	amphotéricine B	Abelcet – Ambisone – Fungizone
	piperacilline+tazobactam	-

Anticancéreux		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	arsenic trioxyde	Phenasen – Trisenox
	oxaliplatine	Eloxatine
	vandétanib	Caprelsa
Risque possible	apalutamide	-
	bendamustine	Levact
	bortézomib	Velcade
	bosutinib	Bosulif
	cabozantinib	Cabométyx
	capécitabine	Xeloda
	céritinib	Zykadia
	crizotinib	Xalkori
	dabrafénib	Tafinlar
	dasatinib	Sprycel
	dégarélix	Firmagon
	épirubicine	Farmorubicine
	éribuline	Halaven
	fluoro-uracile	-
	inotuzumab	Besponsa
	lapatinib	Tyverb
	lenvatinib	Lenvima
	midostaurine	Rydapt
	nilotinib	Tasigna
	osimertinib	Tagrisso
	panobinostat	Farydak
	pazopanib	Votrient
	romidepsine	Istodax
	sorafénib	Nexavar
	sunitinib	Sutent
	tamoxifène	Nolvadex
	trifluridine + tipiracil	Lonsurf
	torémifène	Fareston
	vémurafénib	Zelboraf
	vorinostat	Zolinza
Risque conditionnel	amsacrine	Amsalyo

Anticholinestérasiques		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	donépézil	Aricept
Risque possible	mémantine	Ebixa
Risque conditionnel	galantamine	Réminyl

Antidépresseurs		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	citalopram	Séropram
	escitalopram	Séroplex
Risque possible	clomipramine	Anafranil
	imipramine	Tofranil
	maprotiline	Ludiomil
	mirtazapine	Norset
	nortriptyline	Nortriilen
	trimipramine	Surmontil
	venlafaxine	Effexor
Risque conditionnel	amitriptyline	Elavil – Laroxy
	doxépine	Quitaxon
	fluoxétine	Prozac
	fluvoxamine	Floxyfral
	paroxétine	Deroxat – Divarius
	sertraline	Zoloft
	trazodone	Trazolan – Trittico

Antiémétiques		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	dompéridone	Motilium
	ondansétron	Setofilm – Zophren
Risque possible	granisétron	Kytril
	palonosétron	Akynzeo – Aloxi
Risque conditionnel	métoclorapamide	Anausin – Migpriv – Primpéran – Prokinyl

Antifongiques		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	fluconazole pentamidine	Beagyne – Orofluco – Triflucan Pentacarinat
Risque conditionnel	amphotéricine B	Abelcet – Ambisome – Fungizone
	itraconazole	Sempera – Sporanox
	kétoconazole	-
	posaconazole	Noxafil
	voriconazole	Vfend

Antipaludéens		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	chloroquine	Nivaquine – Savarine
	quinidine	Quinimax
Risque possible	dihydroartémisine + pipéraquine	Eurartésim
	primaquine	-
Risque conditionnel	hydroxychloroquine	Plaquénil
	quinine	Hexaquine – Okimus – Quinimax

Antispasmodiques urinaires		
	DCI	Spécialités
Risque possible	mirabégron	Betmiga
	toltérodine	Détrusitol
Risque conditionnel	solifénacine	Vésicare

Neuroleptiques		
	DCI	Spécialités
Risque avéré	chlorpromazine	Largactil
	dropéridol	Droleptan
	halopéridol	Haldol
	lévomépromazine	Nozinan
	pimozide	Orap
	sulpiride	Dogmatil
Risque possible	aripiprazole	Abilify
	clozapine	Leponex
	cyamémazine	Tercian
	flupentixol	Fluanxol
	palipéridone	Trevicta, Xeplion
	pimavansérine	Nuplazid
	pipampérone	Dipiperon
	rispéridone	Risperdal
	tiapride	Tiapridal
Risque conditionnel	zuclopenthixol	Clopixol
	amisulpride	Solian
	olanzapine	Onezyp – Zalasta – Zypadhéra – Zyprexa
	quetiapine	Xeroquel
	ziprasidone	Zeldox

BIBLIOGRAPHIE

Abi-Gerges N, Philp K, Pollard C, Wakefield I, Hammond TG, Valentin JP. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de Pointes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004 Apr;18(2):139-51.

Aerssens J, Paulussen AD. Pharmacogenomics and acquired long QT syndrome. *Pharmacogenomics.* 2005 Apr;6(3):259-70.

Akiyama T, Batchelder J, Worsman J, Moses HW, Jedlinski M. Hypocalcemic Torsades de Pointes. *J Electrocardiol.* 1989 Jan;22(1):89-92.

Anderson ME, Braun AP, Wu Y, Lu T, Wu Y, Schulman H, et al. KN-93, an inhibitor of multifunctional Ca⁺⁺/calmodulin-dependent protein kinase, decreases early afterdepolarizations in rabbit heart. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Dec;287(3):996-1006.

Ando K, Hombo T, Kanno A, Ikeda H, Imaizumi M, Shimizu N, et al. QT PRODACT: in vivo QT assay with a conscious monkey for assessment of the potential for drug-induced QT interval prolongation. *J Pharmacol Sci.* 2005;99(5):487-500.

Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, et al. Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010 Mar 22;170(6):529-36.

Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jan;23(1):259-77.

Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Gainullin RZ, Rosen MR. The controversial M cell. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999 Feb;10(2):244-60.

Aström-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hägg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Jun;17(6):587-92.

Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 1;21(19):3609-15.

Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, Hnatkova K, Harries M, Dilaveris P, et al. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Jun;282(6):H2356-63.

Bauman JL, DiDomenico RJ. Cocaine-induced channelopathies: emerging evidence on the multiple mechanisms of sudden death. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002 Jul;7(3):195-202.

Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013 Jan-Feb;54(1):1-13.

Behr ER, January C, Schulze-Bahr E, Grace AA, Kääb S, Fiszman M, et al. The International Serious Adverse Events Consortium (iSAEC) phenotype standardization project for drug-induced torsades de pointes. *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(26):1958-63.

Bigi MA, Aslani A, Aslani A. Short QT interval: A novel predictor of androgen abuse in strength trained athletes. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009 Jan;14(1):35-9.

Bossu A, van der Heyden MA, de Boer TP, Vos MA. A 2015 focus on preventing drug-induced arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(2):245-53.

Brachmann J, Scherlag BJ, Rosenshtraukh LV, Lazzara R. Bradycardia-dependent triggered activity: relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. *Circulation.* 1983 Oct;68(4):846-56.

Buysea S, Paugam-Burtz C, Stocco J, Duranda F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation.* 2007 Sep 17;16(7):576-86.

Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CM, Dufful SB. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. *QJM.* 2007 Oct;100(10):609-15.

Chiladakis J, Kalogeropoulos A, Zagkli F, Koutsogiannis N, Chouchoulis K, Alexopoulos D. Predicting torsade de pointes in acquired long QT syndrome: optimal identification of critical QT interval prolongation. *Cardiology.* 2012;122(1):3-11.

Choy AM, Lang CC, Chomsky DM, Rayos GH, Wilson JR, Roden DM. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. *Circulation*. 1997 Oct 7;96(7):2149-54.

Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT. QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med*. 1996 Sep;14(5):451-3.

Chvilicek JP, Hurlbert BJ, Hill GE. Diuretic-induced hypokalaemia inducing torsades de pointes. *Can J Anaesth*. 1995 Dec;42(12):1137-9.

Ciaccio EJ. Torsades, sex hormones, and ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Mar;22(3):332-3.

Coker SJ. Drugs for men and women - how important is gender as a risk factor for TdP? *Pharmacol Ther*. 2008 Aug;119(2):186-94.

Cropp GJ, Manning GW. Electrocardiographic changes simulating myocardial ischemia and infarction associated with spontaneous intracranial hemorrhage. *Circulation*. 1960 Jul;22:25-38.

Crotti L, Hu D, Barajas-Martinez H, De Ferrari GM, Oliva A, Insolia R, et al. Torsades de pointes following acute myocardial infarction: evidence for a deadly link with a common genetic variant. *Heart Rhythm*. 2012 Jul;9(7):1104-12

Cubeddu LX. Iatrogenic QT Abnormalities and Fatal Arrhythmias: Mechanisms and Clinical Significance. *Curr Cardiol Rev*. 2009 Aug;5(3):166-76.

Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(2):141-54.

Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Apr;81(4):773-83.

Darbar D, Kimbrough J, Jawaid A, McCray R, Ritchie MD, Roden DM. Persistent atrial fibrillation is associated with reduced risk of torsades de pointes in patients with drug-induced long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 26;51(8):836-42.

Darpo B. The thorough QT/QTc study 4 years after the implementation of the ICH E14 guidance. *Br J Pharmacol.* 2010 Jan;159(1):49-57.

Darpo B, Garnett C, Benson CT, Keirns J, Leishman D, Malik M, et al. Cardiac Safety Research Consortium: can the thorough QT/QTc study be replaced by early QT assessment in routine clinical pharmacology studies? Scientific update and a research proposal for a path forward. *Am Heart J.* 2014 Sep;168(3):262-72.

De Bruin ML, Pettersson M, Meyboom RH, Hoes AW, Leufkens HG. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J.* 2005 Mar;26(6):590-7.

De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Apr;56(1):1-18.

Deneer VH, van Hemel NM. Is antiarrhythmic treatment in the elderly different? a review of the specific changes. *Drugs Aging.* 2011 Aug 1;28(8):617-33.

Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 2;55(9):934-47.

El-Sherif N, Bekheit SS, Henkin R. Quinidine-induced long QTU interval and torsade de pointes: role of bradycardia-dependent early afterdepolarizations. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Jul;14(1):252-7.

El-Sherif N, Caref EB, Chinushi M, Restivo M. Mechanism of arrhythmogenicity of the short-long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Apr;33(5):1415-23.

Elming H, Brendorp B, Køber L, Sahebzadah N, Torp-Petersen C. QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev.* 2002 Sep;6(3):289-94.

Faculté de médecine Montpellier-Nîmes. Désordres du potassium [en ligne]. 2006 [cité le 1^{er} juillet 2017]. Disponible : <http://www.youscribe.com/BookReader/Index/1663716?documentId=1641642>

Fiorentini A, Perciaccante A, Valente R, Paris A, Serra P, Tubani L. The correlation among QTc interval, hyperglycaemia and the impaired autonomic activity. *Auton Neurosci*. 2010 Apr 19;154(1-2):94-8.

Fitzgerald PT, Ackerman MJ. Drug-induced torsades de pointes: the evolving role of pharmacogenetics. *Heart Rhythm*. 2005 Nov;2(2 Suppl):S30-7.

Fossa AA, DePasquale MJ, Raunig DL, Avery MJ, Leishman DJ. The relationship of clinical QT prolongation to outcome in the conscious dog using a beat-to-beat QT-RR interval assessment. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Aug;302(2):828-33.

Fossa AA, Wisialowski T, Crimin K, Wolfgang E, Couderc JP, Hinterseer M, et al. Analyses of dynamic beat-to-beat QT-TQ interval (ECG restitution) changes in humans under normal sinus rhythm and prior to an event of torsades de pointes during QT prolongation caused by sotalol. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007 Oct;12(4):338-48.

Fossa AA, Wisialowski T, Magnano A, Wolfgang E, Winslow R, Gorczyca W, et al. Dynamic beat-to-beat modeling of the QT-RR interval relationship: analysis of QT prolongation during alterations of autonomic state versus human ether a-go-go-related gene inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Jan;312(1):1-11.

Fossa AA, Wisialowski T, Wolfgang E, Wang E, Avery M, Raunig DL, et al. Differential effect of HERG blocking agents on cardiac electrical alternans in the guinea pig. *Eur J Pharmacol*. 2004 Feb 20;486(2):209-21.

Franchi C, Ardoino I, Rossio R, Nobili A, Biganzoli EM, Marengoni A, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Use of QT-Prolonging Drugs in Hospitalized Older People. *Drugs Aging*. 2016 Jan;33(1):53-61.

Fujiki A, Tani M, Mizumaki K, Shimono M, and Inoue H (1994) Electrophysiologic effects of intravenous E-4031, a novel class III antiarrhythmic agent, in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovascular Pharmacol* 23:374–378.

Gbadebo TD, Trimble RW, Khoo MS, Temple J, Roden DM, Anderson ME. Calmodulin inhibitor W-7 unmasks a novel electrocardiographic parameter that predicts initiation of torsade de pointes. *Circulation*. 2002 Feb 12;105(6):770-4.

Grant HI, Yeston NS. Cardiac arrest secondary to emotional stress and torsade de pointes in a patient with associated magnesium and potassium deficiency. *Crit Care Med*. 1991 Feb;19(2):292-4.

Groh WJ, Silka MJ, Oliver RP, Halperin BD, McAnulty JH, Kron J. Use of implantable cardioverter-defibrillators in the congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1996 Sep 15;78(6):703-6.

Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J*. 2007 Jun;153(6):891-9.

Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008 Nov-Dec;41(6):567-74.

Halkin A, Roth A, Lurie I, Fish R, Belhassen B, Viskin S. Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction: a variant of the acquired long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Oct;38(4):1168-74.

Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, Crouse EL, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis*. 2013 Oct;1(5):155-65.

Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, Christ M. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in postmenopausal women. *Int J Cardiol*. 2000 Sep 15;75(2-3):161-5; discussion 165-6.

Hasnain M, Vieweg WV, Howland RH, Kogut C, Breden Crouse EL, Koneru JN, et al. Quetiapine and the need for a thorough QT/QTc study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb;34(1):3-6.

Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013 Apr;88(4):315-25.

Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2000 Aug;47(2):219-33.

Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, van Veenhuyzen D, Arvis P. Update on the cardiac safety of moxifloxacin. *Curr Drug Saf.* 2012 Apr;7(2):149-63.

Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med.* 1986 Apr 25;80(4A):13-22.

Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation.* 1992 Nov;86(5):1376-82.

Hinterseer M, Thomsen MB, Beckmann BM, Pfeufer A, Schimpf R, Wichmann HE, et al. Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study. *Eur Heart J.* 2008 Jan;29(2):185-90.

Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic. *Circulation.* 2001 Apr 17;103(15):2004-13.

Hondeghem LM, Hoffmann P. Blinded test in isolated female rabbit heart reliably identifies action potential duration prolongation and proarrhythmic drugs: importance of triangulation, reverse use dependence, and instability. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Jan;41(1):14-24.

ICH. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (E14) [en ligne]. 2005 [cité le 13 nov 2018]. Disponible : https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_GuideLine.pdf

ICH. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (S7B) [en ligne]. 2005 [cité le 13 nov 2018].

Disponible :

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf

Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. Eur Heart J. 2016 May 7;37(18):1456-64.

Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. Prog Cardiovasc Dis. 1988 Sep-Oct;31(2):115-72.

James AF, Hancox JC. Sex, drugs and arrhythmia: are gender differences in risk of torsades de pointes simply a matter of testosterone? Cardiovasc Res. 2003 Jan;57(1):1-4.

Jonsson MK, Vos MA, Duker G, Demolombe S, van Veen TA. Gender disparity in cardiac electrophysiology: implications for cardiac safety pharmacology. Pharmacol Ther. 2010 Jul;127(1):9-18.

Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K⁺ current by dofetilide. Circ Res. 1993 Jan;72(1):75-83.

Justo D, Zeltser D. Torsades de pointes induced by antibiotics. Eur J Intern Med. 2006 Jul;17(4):254-9.

Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. Pharmacol Rev. 2010 Dec;62(4):760-81.

Koide T, Ozeki K, Kaihara S, Kato A, Murao S, Kono H. Etiology of QT prolongation and T wave changes in chronic alcoholism. Jpn Heart J. 1981 Mar;22(2):151-66.

Larsen JA, Kadish AH. Effects of gender on cardiac arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 1998 Jun;9(6):655-64.

Lawrence CL, Bridgland-Taylor MH, Pollard CE, Hammond TG, Valentin JP. A rabbit Langendorff heart proarrhythmia model: predictive value for clinical identification of Torsades de Pointes. Br J Pharmacol. 2006 Dec;149(7):845-60.

Lawrence CL, Pollard CE, Hammond TG, Valentin JP. Nonclinical proarrhythmia models: predicting Torsades de Pointes. J Pharmacol Toxicol Methods. 2005 Jul-Aug;52(1):46-59.

Le Gueut D. Interactions médicamenteuses : mécanismes et analyses de cas. Puteaux : Newsmed, 2017. 224 p.

Lehmann MH, Suzuki F, Fromm BS, Frankovich D, Elko P, Steinman RT, Fresard J, Baga JJ, Taggart RT. T wave "humps" as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 1994 Sep;24(3):746-54.

Lerman BB, Engelstein ED, Burkhoff D. Mechanoelectrical feedback: role of beta-adrenergic receptor activation in mediating load-dependent shortening of ventricular action potential and refractoriness. Circulation. 2001 Jul 24;104(4):486-90.

Locati EH, Maison-Blanche P, Dejode P, Cauchemez B, Coumel P. Spontaneous sequences of onset of torsade de pointes in patients with acquired prolonged repolarization: quantitative analysis of Holter recordings. J Am Coll Cardiol. 1995 Jun;25(7):1564-75.

Lu Z, Wu CY, Jiang YP, Ballou LM, Clausen C, Cohen IS, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase signaling and alteration of multiple ion currents in drug-induced long QT syndrome. Sci Transl Med. 2012 Apr 25;4(131):131ra50.

Lubinski A, Kornacewicz-Jach Z, Wnuk-Wojnar AM, Adamus J, Kempa M, Królak T, et al. The terminal portion of the T wave: a new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol. 2000 Nov;23(11 Pt 2):1957-9.

Ludomirsky A, Klein HO, Sarelli P, Becker B, Hoffman S, Taitelman U, et al. Q-T prolongation and polymorphous ("torsade de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. Am J Cardiol. 1982 May;49(7):1654-8.

Malfatto G, Beria G, Sala S, Bonazzi O, Schwartz PJ. Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Feb;23(2):296-301.

Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Nov 15;36(6):1749-66.

Marban E, Robinson SW, Wier WG. Mechanisms of arrhythmogenic delayed and early afterdepolarizations in ferret ventricular muscle. *J Clin Invest.* 1986 Nov;78(5):1185-92.

Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Lovrecic M, Perugi G, Tagliamonte A. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur Addict Res.* 2005;11(1):44-9.

Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia.* 2000 May;43(5):571-5.

Meyer O. Application des méthodes automatiques de mesure électrocardiographique continues pour l'évaluation des risques torsadogènes lors des essais cliniques : une alternative fiable aux mesures conventionnelles ? [Thèse de pharmacologie]. Strasbourg, France : Institut de pharmacologie clinique Roche; 2013.

Mirams GR, Davies MR, Brough SJ, Bridgland-Taylor MH, Cui Y, Gavaghan DJ, et al. Prediction of Thorough QT study results using action potential simulations based on ion channel screens. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2014 Nov-Dec;70(3):246-54.

Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Oct 24;97(22):12329-33.

Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jan;27(1):76-83.

Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL; L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. Br J Clin Pharmacol. 2008 Sep;66(3):386-95.

Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. Circulation. 1991 Oct;84(4):1524-9.

Murakawa Y, Inoue H, Nozaki A, Sugimoto T. Role of sympathovagal interaction in diurnal variation of QT interval. Am J Cardiol. 1992 Feb 1;69(4):339-43.

Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf. 2012 Oct;3(5):241-53.

Ng TM, Olsen KM, McCartan MA, Puumala SE, Speidel KM, Miller MA, et al. Drug-induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: incidence and predictors. J Pharm Pract. 2010 Feb;23(1):19-24.

Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. Principal component analysis of the T wave and prediction of cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart Study. Circulation. 2002 Feb 12;105(6):714-9.

Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Nov;14(11):747-53.

Pedersen HS, Elming H, Seibaek M, Burchardt H, Brendorp B, Torp-Pedersen C, et al. Risk factors and predictors of Torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide. Am J Cardiol. 2007 Sep 1;100(5):876-80.

Pezhouman A, Singh N, Song Z, Nivala M, Eskandari A, Cao H, et al. Molecular Basis of Hypokalemia-Induced Ventricular Fibrillation. Circulation. 2015 Oct 20;132(16):1528-1537.

Pfeufer A, Sanna S, Arking DE, Müller M, Gateva V, Fuchsberger C, et al. Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study. Nat Genet. 2009 Apr;41(4):407-14.

Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, Danilo P Jr, Rosen MR. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)-blocking drugs. Circulation. 2001 May 1;103(17):2207-12.

Pickham D, Flowers E, Drew BJ. Hyperglycemia is associated with corrected QT prolongation and mortality in acutely ill patients. J Cardiovasc Nurs. 2014 May-Jun;29(3):264-70.

Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Drew BJ. How many patients need QT interval monitoring in critical care units? Preliminary report of the QT in Practice study. J Electrocardiol. 2010 Nov-Dec;43(6):572-6.

Pietilä E, Fodstad H, Niskasaari E, Laitinen P PJ, Swan H, Savolainen M, et al. Association between HERG K897T polymorphism and QT interval in middle-aged Finnish women. J Am Coll Cardiol. 2002 Aug 7;40(3):511-4.

Pollard CE, Valentin JP, Hammond TG. Strategies to reduce the risk of drug-induced QT interval prolongation: a pharmaceutical company perspective. Br J Pharmacol. 2008 Aug;154(7):1538-43.

Pomeranz S, Constantini S, Rappaport ZH. Hypokalaemia in severe head trauma. Acta Neurochir (Wien). 1989;97(1-2):62-6.

Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, Thavendiranathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. J Am Heart Assoc. 2017 Dec 7;6(12).

Potassium/magnesium depletion: is your patient at risk of sudden death? Proceedings of a symposium. September 14, 1986, Washington, D.C. Am J Med. 1987 Mar 20;82(3A):1-53.

Précis d'anesthésie cardiaque. Arythmies potentiellement dangereuses [en ligne]. 2015 [cité le 24 août 2018]. Disponible :

<http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/chapitre20/Arythmpotentdanger.html>

Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. Circulation. 1999 Feb 2;99(4):529-33.

Priori SG. Is long QT syndrome entering the era of molecular diagnosis? *Heart*. 1997 Jan;77(1):5-6.

Priori SG, Mortara DW, Napolitano C, Diehl L, Paganini V, Cantù F, et al. Evaluation of the spatial aspects of T-wave complexity in the long-QT syndrome. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3006-12.

Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):451-6.

Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother*. 1997 Jul-Aug;31(7-8):867-70.

Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res*. 2003 Apr 1;58(1):32-45.

Rock EP, Finkle J, Fingert HJ, Booth BP, Garnett CE, Grant S, et al. Assessing proarrhythmic potential of drugs when optimal studies are infeasible. *Am Heart J*. 2009 May;157(5):827-36, 836.e1.

Roden DM. Cellular basis of drug-induced torsades de pointes. *Br J Pharmacol*. 2008 Aug;154(7):1502-7.

Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016 May 1;594(9):2459-68.

Roden DM, Bennett PB, Snyders DJ, Balser JR, Hondeghem LM. Quinidine delays IK activation in guinea pig ventricular myocytes. *Circ Res*. 1988 May;62(5):1055-8.

Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2005 Aug;115(8):2025-32.

Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J*. 1986 Jun;111(6):1088-93.

Roe CM, Odell KW, Henderson RR. Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Apr;23(2):197-200.

Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1994 Jan 27;330(4):235-41.

Ruan Y, Liu N, Napolitano C, Priori SG. Therapeutic strategies for long-QT syndrome: does the molecular substrate matter? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008 Oct;1(4):290-7.

Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Role of external Ca²⁺ and K⁺ in gating of cardiac delayed rectifier K⁺ currents. *Pflugers Arch.* 1992 Feb;420(2):180-6.

Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace.* 2014 Jan;16(1):101-8.

Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG, Fromm MF, Maas R. Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLoS One.* 2016 May 18;11(5):e0155649.

Schaefer M, Link J, Hannemann L, Rudolph KH. Excessive hypokalemia and hyperkalemia following head injury. *Intensive Care Med.* 1995 Mar;21(3):235-7.

Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J.* 1985 Feb;109(2):399-411.

Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 16;62(3):169-180.

Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation.* 1991 Aug;84(2):503-11.

Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993 Aug;88(2):782-4.

Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. Am Heart J. 1975 Mar;89(3):378-90.

Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. N Engl J Med. 1998 Jun 11;338(24):1709-14.

Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. J Am Coll Cardiol. 2016 Apr 5;67(13):1639-1650.

Sen S, Stober T, Burger L, Anstätt T, Rettig G, Schieffer H. [Incidence of ventricular arrhythmia relative to the QT interval in spontaneous intracranial hemorrhages]. Dtsch Med Wochenschr. 1984 May 25;109(21):817-20. German.

Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT syndrome and pregnancy. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar 13;49(10):1092-8.

SFAR. Les dyskaliémies [en ligne]. 1999 [cité le 1^{er} juillet 2018]. Disponible : http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/les_dyskaliemies_99.pdf

Shah RR. Drug-induced prolongation of the QT interval: regulatory dilemmas and implications for approval and labelling of a new chemical entity. Fundam Clin Pharmacol. 2002 Apr;16(2):147-56.

Shah RR. Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes? J Electrocardiol. 2005 Jan;38(1):10-8.

Shah RR. If a drug deemed 'safe' in nonclinical tests subsequently prolongs QT in phase 1 studies, how can its sponsor convince regulators to allow development to proceed? Pharmacol Ther. 2008 Aug;119(2):215-21.

Shah RR. Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: potential tool for improving clinical drug development and prescribing. Drug Saf. 2004;27(3):145-72.

Siegel RJ, Cabeen WR Jr, Roberts WC. Prolonged QT interval--ventricular tachycardia syndrome from massive rapid weight loss utilizing the liquid-protein-modified-fast diet: sudden death with sinus node ganglionitis and neuritis. Am Heart J. 1981 Jul;102(1):121-2.

Sipido KR, Volders PG, de Groot SH, Verdonck F, Van de Werf F, Wellens HJ, et al. Enhanced Ca(2+) release and Na/Ca exchange activity in hypertrophied canine ventricular myocytes: potential link between contractile adaptation and arrhythmogenesis. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2137-44.

Sticherling C, Schaer BA, Ammann P, Maeder M, Osswald S. Methadone-induced Torsade de pointes tachycardias. *Swiss Med Wkly*. 2005 May 14;135(19-20):282-5.

Stockbridge N, Zhang J, Garnett C, Malik M. Practice and challenges of thorough QT studies. *J Electrocardiol*. 2012 Nov-Dec;45(6):582-7.

Surawicz B. Relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J*. 1967 Jun;73(6):814-34.

Taboulet. Intervalle Q-T [en ligne]. 2013 [cité le 20 juin 2018]. Disponible : http://www.ecardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=i&id_lex=253.

Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Mar;81(3):420-7.

Thomsen MB, Beekman JD, Attevelt NJ, Takahara A, Sugiyama A, Chiba K, et al. No proarrhythmic properties of the antibiotics Moxifloxacin or Azithromycin in anaesthetized dogs with chronic-AV block. *Br J Pharmacol*. 2006 Dec;149(8):1039-48.

Thomsen MB, Matz J, Volders PG, Vos MA. Assessing the proarrhythmic potential of drugs: current status of models and surrogate parameters of torsades de pointes arrhythmias. *Pharmacol Ther*. 2006 Oct;112(1):150-70.

Tisdale JE, Overholser BR, Wroblewski HA, Sowinski KM. The influence of progesterone alone and in combination with estradiol on ventricular action potential duration and triangulation in response to potassium channel inhibition. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Mar;22(3):325-31.

Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016 May;149(3):139-52.

Tomás M, Napolitano C, De Giuli L, Bloise R, Subirana I, Malovini A, et al. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 15;55(24):2745-52.

Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan 23;49(3):320-8.

Tsuji Y, Ophof T, Kamiya K, Yasui K, Liu W, Lu Z, et al. Pacing-induced heart failure causes a reduction of delayed rectifier potassium currents along with decreases in calcium and transient outward currents in rabbit ventricle. Cardiovasc Res. 2000 Nov;48(2):300-9.

Turner JR, Karnad DR, Cabell CH, Kothari S. Recent developments in the science of proarrhythmic cardiac safety of new drugs. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2017 Apr 1;3(2):118-124.

Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol. 2011 Feb;7(2):75-84.

Valverde ER, Biagetti MO, Bertran GR, Arini PD, Bidoggia H, Quinteiro RA. Developmental changes of cardiac repolarization in rabbits: implications for the role of sex hormones. Cardiovasc Res. 2003 Mar;57(3):625-31.

Van Der Linde HJ, Van Deuren B, Somers Y, Loenders B, Towart R, Gallacher DJ. The Electro-Mechanical window: a risk marker for Torsade de Pointes in a canine model of drug induced arrhythmias. Br J Pharmacol. 2010 Dec;161(7):1444-54.

Van Der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. Br J Pharmacol. 2008 Aug;154(7):1474-81.

Vandenberk B, Vanda E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? J Am Heart Assoc. 2016 Jun 17;5(6).

Vargas HM. A new preclinical biomarker for risk of Torsades de Pointes: drug-induced reduction of the cardiac electromechanical window. Br J Pharmacol. 2010 Dec;161(7):1441-3.

Vella A, Gerber TC, Hayes DL, Reeder GS. Digoxin, hypercalcaemia, and cardiac conduction. Postgrad Med J. 1999 Sep;75(887):554-6.

Verduyn SC, Vos MA, van der Zande J, Kulcsàr A, Wellens HJ. Further observations to elucidate the role of interventricular dispersion of repolarization and early afterdepolarizations in the genesis of acquired torsade de pointes arrhythmias: a comparison between almokalant and d-sotalol using the dog as its own control. J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 15;30(6):1575-84.

Vermeulen JT, McGuire MA, Ophof T, Coronel R, de Bakker JM, Klöpping C, et al. Triggered activity and automaticity in ventricular trabeculae of failing human and rabbit hearts. Cardiovasc Res. 1994 Oct;28(10):1547-54.

Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hasnain M, Pandurangi AK. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. Drugs Aging. 2009;26(12):997-1012.

Vieweg WV, Hasnain M, Howland RH, Clausen T, Koneru JN, Kogut C, et al. Methadone, QTc interval prolongation and torsade de pointes: Case reports offer the best understanding of this problem. Ther Adv Psychopharmacol. 2013 Aug;3(4):219-32.

Vieweg WV, Hasnain M, Howland RH, Hettema JM, Kogut C, Wood MA, et al. Citalopram, QTc interval prolongation, and torsade de pointes. How should we apply the recent FDA ruling? Am J Med. 2012 Sep;125(9):859-68.

Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. Prog Cardiovasc Dis. 2003 Mar-Apr;45(5):415-27.

Viskin S, Fish R, Zeltser D, Belhassen B, Heller K, Brosh D, et al. Arrhythmias in the congenital long QT syndrome: how often is torsade de pointes pause dependent? Heart. 2000 Jun;83(6):661-6.

Viskin S, Zelster D, Antzelevitch C. When u say "U Waves," what do u mean? Pacing Clin Electrophysiol. 2004 Feb;27(2):145-7.

Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998 Jul-Aug;41(1):17-34.

Viswanathan PC, Rudy Y. Cellular arrhythmogenic effects of congenital and acquired long-QT syndrome in the heterogeneous myocardium. *Circulation.* 2000 Mar 14;101(10):1192-

Viswanathan PC, Shaw RM, Rudy Y. Effects of IKr and IKs heterogeneity on action potential duration and its rate dependence: a simulation study. *Circulation.* 1999 May 11;99(18):2466-74.

Wallis RM. Integrated risk assessment and predictive value to humans of non-clinical repolarization assays. *Br J Pharmacol.* 2010 Jan;159(1):115-21.

Waring WS, Graham A, Gray J, Wilson AD, Howell C, Bateman DN. Evaluation of a QT nomogram for risk assessment after antidepressant overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Dec;70(6):881-5.

Witchel HJ. Drug-induced hERG block and long QT syndrome. *Cardiovasc Ther.* 2011 Aug;29(4):251-9.

Woosley RL, Heise CW , Gallo T, Tate J, Woosley D, Romero KA. QTdrugs List [En ligne]. 2018 [cité le 13 nov 2018]. Disponible : <https://crediblemeds.org/index.php>

Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jun;96(6):1698-703.

Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond).* 2003 Dec;105(6):671-6.

Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1998 Nov 3;98(18):1928-36.

Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart.* 2003 Nov;89(11):1363-72.

Zabel M, Malik M. Practical use of T wave morphology assessment. Card Electrophysiol Rev. 2002 Sep;6(3):316-22.

Zabel M, Malik M, Hnatkova K, Papademetriou V, Pittaras A, Fletcher RD, et al. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. Circulation. 2002 Mar 5;105(9):1066-70.

Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. N Engl J Med. 1998 Oct 1;339(14):960-5.

Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. Medicine (Baltimore). 2003 Jul;82(4):282-90.

Zhao YT, Valdivia CR, Gurrola GB, Hernández JJ, Valdivia HH. Arrhythmogenic mechanisms in ryanodine receptor channelopathies. Sci China Life Sci. 2015 Jan;58(1):54-8.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagée dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

DUBOST MYRIAM**Torsades de pointes : comment mieux les appréhender ?**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 200 p.

RESUME

Depuis le milieu des années 1990, un intérêt grandissant est porté aux torsades de pointes. Elles pourraient d'ailleurs être qualifiées de « bête noire » pour l'Industrie pharmaceutique.

L'allongement de l'intervalle QT (paramètre ECG utilisé pour évaluer un risque torsadogène augmenté) est ainsi devenu l'une des premières causes de retraits du marché de médicaments. Il fait également très régulièrement l'objet de nouvelles précautions d'emploi, voire de contre-indications. Et bon nombre de molécules ont vu leur développement avorté, du fait d'un risque proarythmique suspecté ou avéré : l'intervalle QT était prolongé.

Redoutées, mais mal appréhendées, les torsades de pointes posent problème, tant aux industriels qu'au corps médical.

Le but de cette thèse est de faire état des connaissances sur le sujet. Nous reviendrons pour cela sur les mécanismes électrophysiologiques à l'origine de ce trouble du rythme ventriculaire, de même que sur les très nombreux facteurs favorisants. Et nous verrons que prédire la survenue de cet événement cardiaque est très complexe.

Les paramètres actuellement utilisés manquent de spécificité. Mais de nouveaux outils offrent la perspective d'une estimation plus affinée du risque torsadogène.

MOTS CLES

Torsades de pointes
Tachycardie ventriculaire polymorphe
QT long
Facteurs de risque
Biomarqueurs

JURY

M. Michel TOD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. Sylvain GOUTELLE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. Patrice NONY, Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 5 décembre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

23 rue du Colombier – 69890 LA TOUR DE SALVAGNY
myriam.dubost@gmail.com