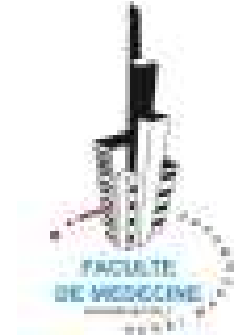




Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



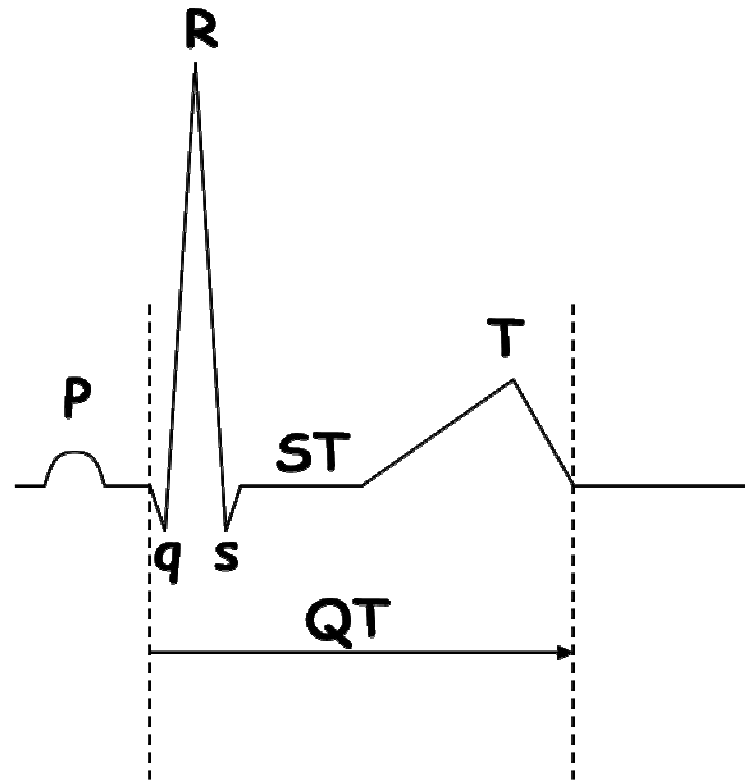
Médicaments et risque d'allongement de l'intervalle QT et/ou de TdP

Jacques Caron
Centre de Pharmacovigilance de Lille

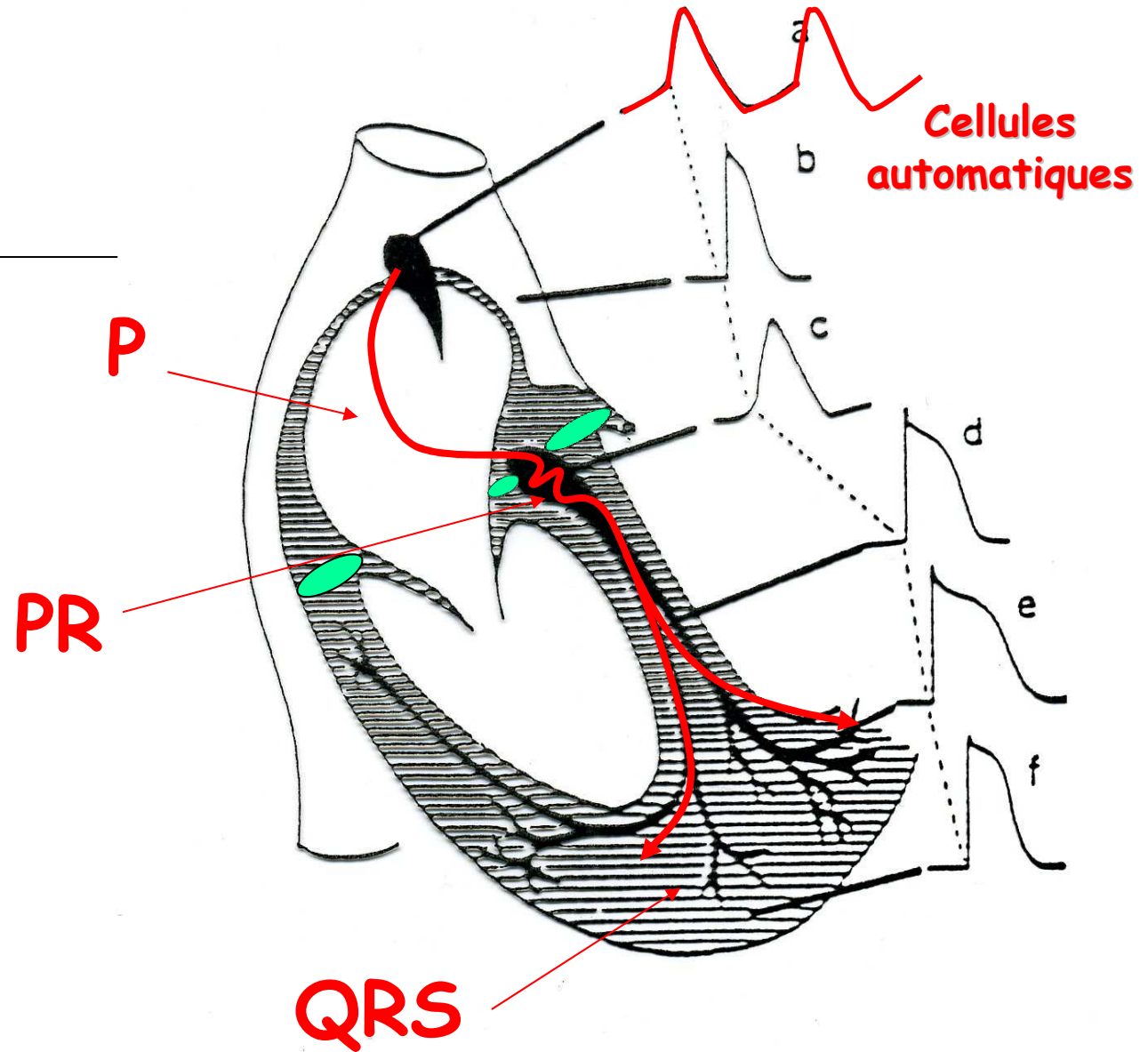
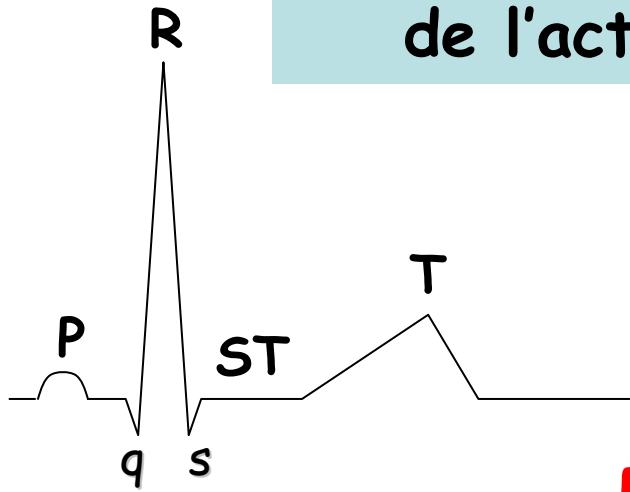
3 octobre 2013

L'intervalle QT

- Intervalle ECG
- Mesuré en seconde ou en ms

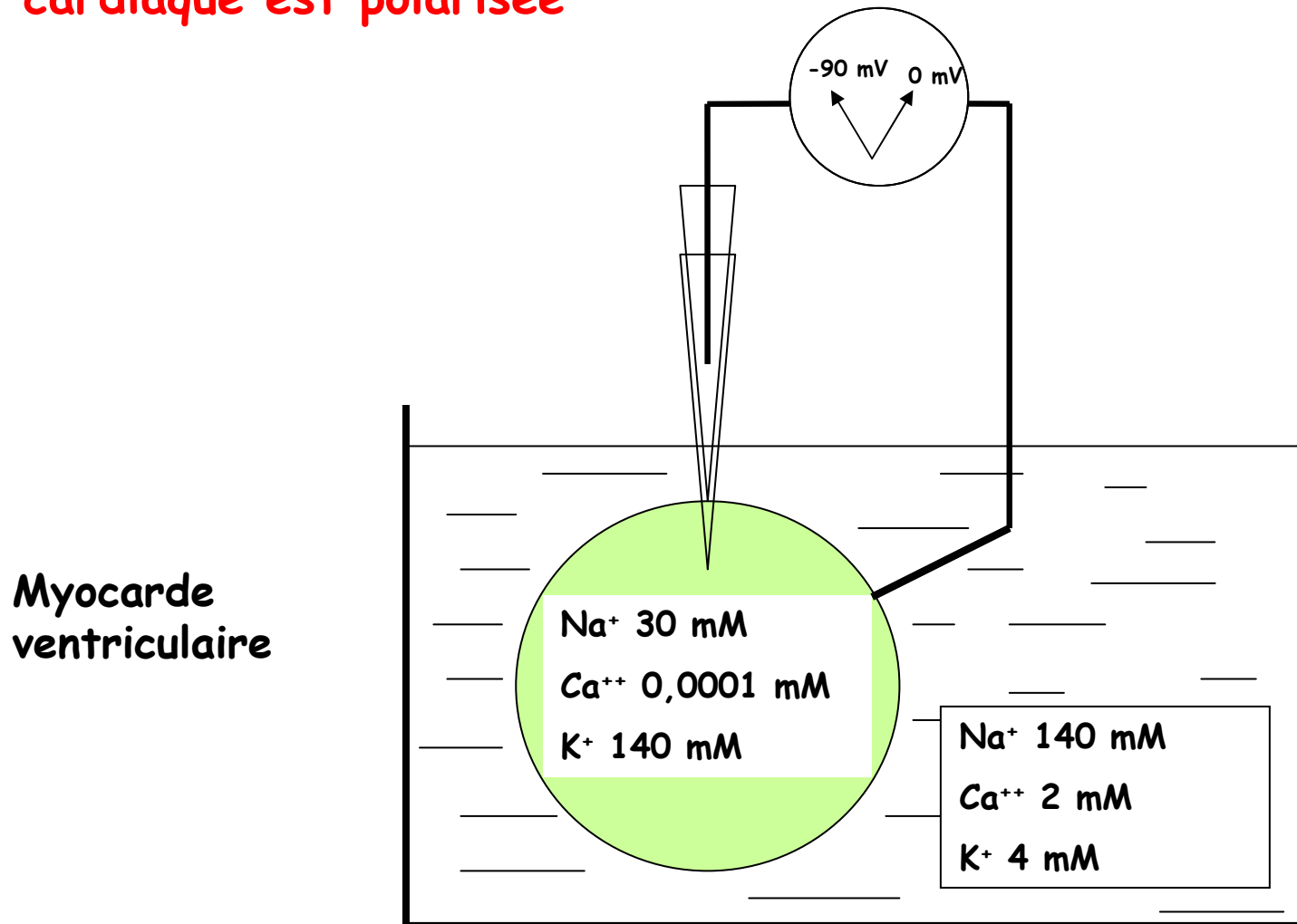


ECG : enregistrement « de surface » de l'activité électrique du cœur



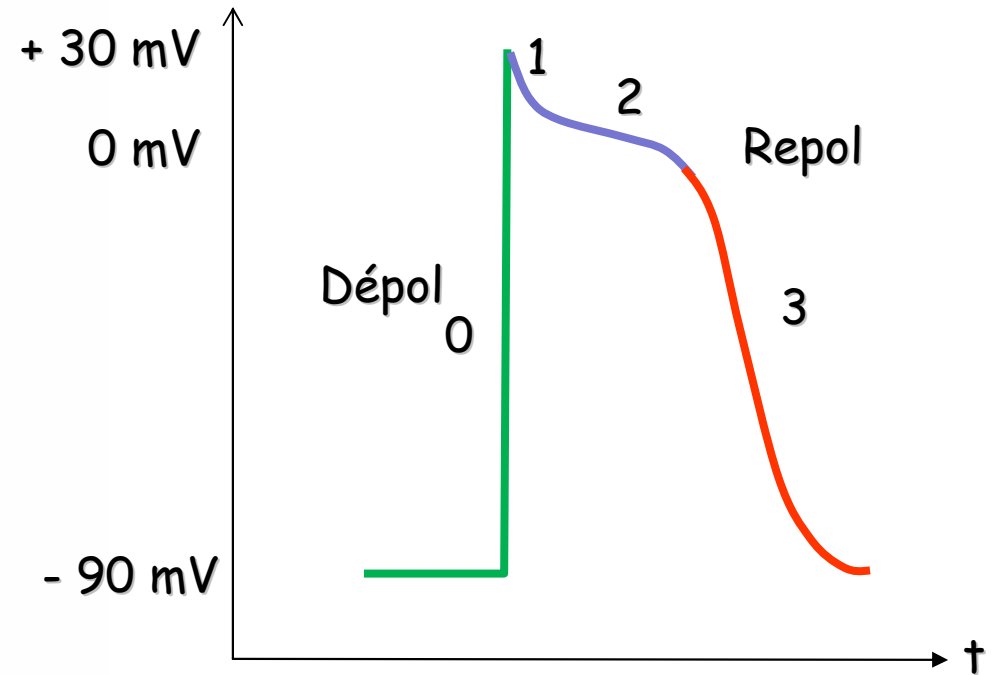
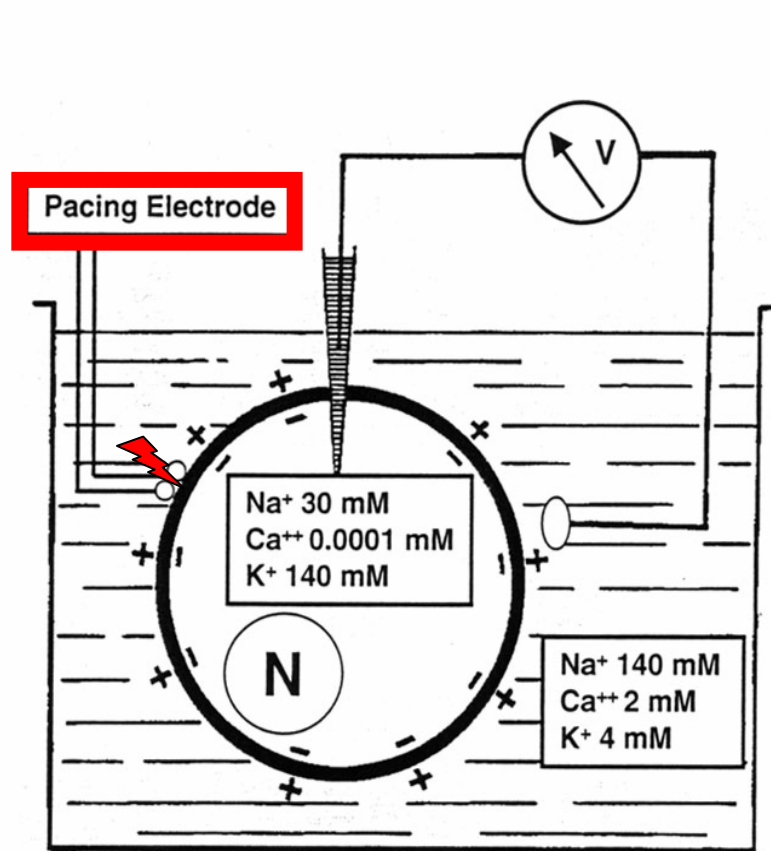
A l'échelon cellulaire

Au repos : la cellule cardiaque est polarisée



Electrophysiologie cellulaire cardiaque

Transmembrane Potential



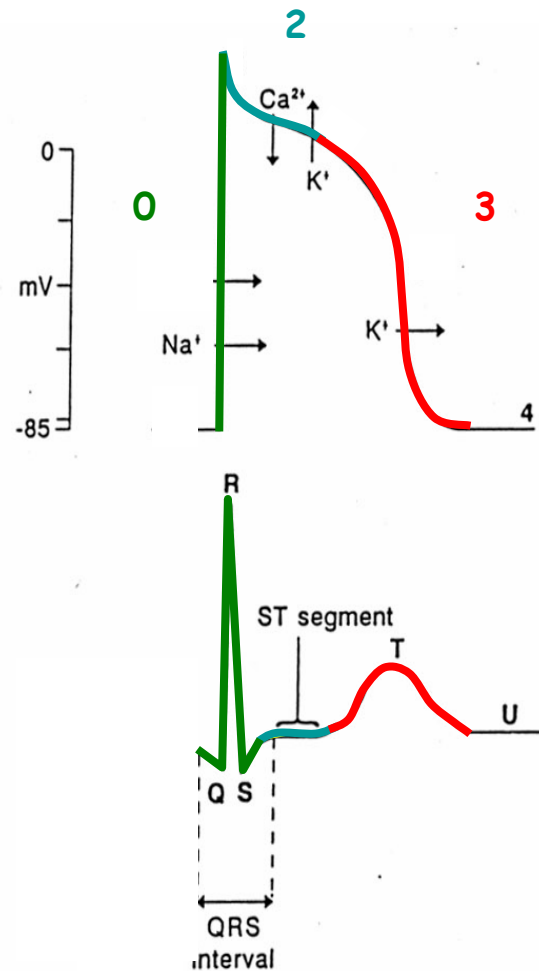
Potentiel d'Action

Du Potentiel d'Action à l'ECG

PA d'une cellule
ventriculaire

analogie

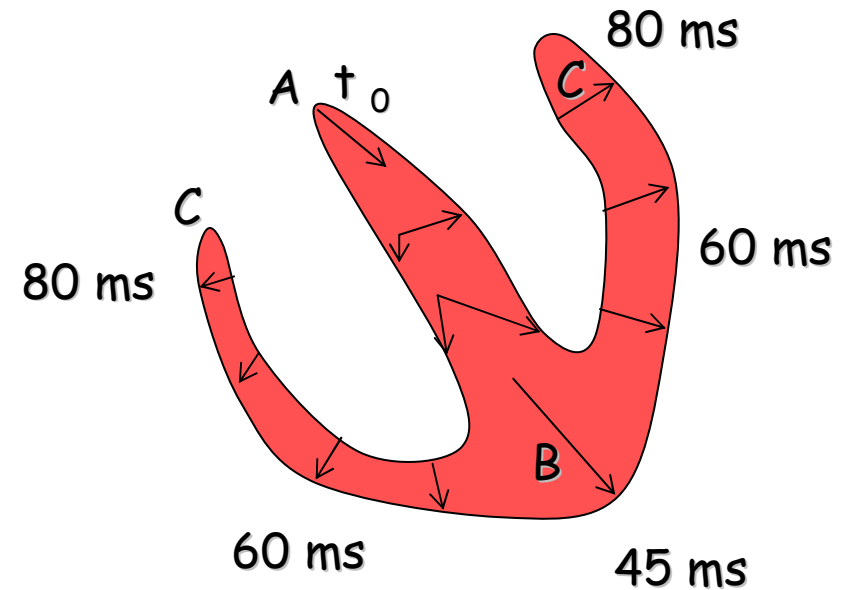
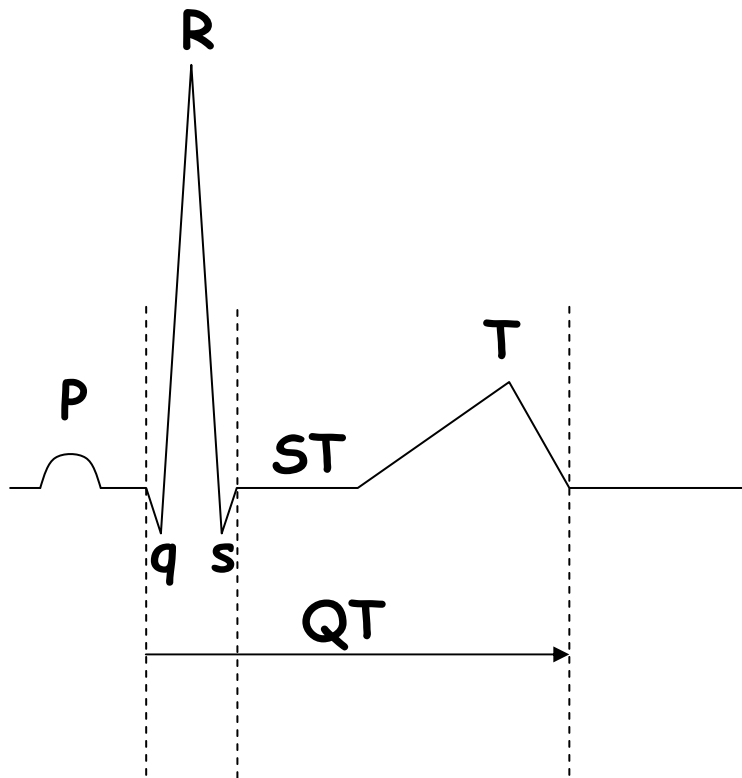
ECG



Relationships between cardiac action potential and ECG

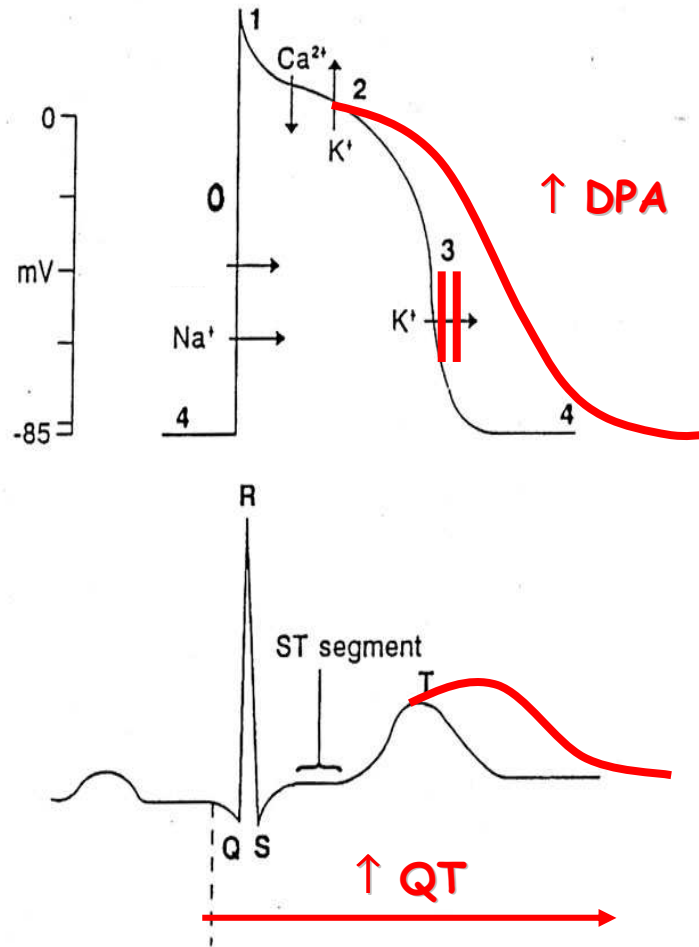
(Symanski and Gettes, Drugs, 1993)

Intervalle QT



QT = durée des dépolarisations et des repolarisations des cellules ventriculaires

Médicaments inhibant les canaux potassiques



Relationships between cardiac action potential and ECG

(Symanski and Gettes, Drugs, 1993)

Correction du QT (QTc)

- Pourquoi corriger ?
 - Variation inverse entre QT et FC
 - Variabilité du QT chez le volontaire sain : +++
 - interindividuelle
 - intraindividuelle (delta de 35 à 108 msec)
- Formules de correction :
 - visent à « normaliser » le QT pour une FC de 60 bpm
 - linéaires : $QT = a (RR) + c$
 - logarithmiques : $\log QT = \log a + b \times \log RR$
- 17 formules de correction (Funck Brentano, 1993)

Formules de correction du QT

- Formules utilisées en pratique : dérivées de données populationnelles
 - Bazett ($QT/RR^{0,5}$)
 - Fridericia ($QT/RR^{0,33}$)
 - Sagie (Framingham) ...
- Malheureusement imparfaites, ainsi la formule de Bazett :
 - Logarithmique (1920)
 - Etablie sur 39 sujets !
 - Critiques :
 - Sur-correction du QT quand la FC \uparrow
 - Sous-correction du QT quand la FC \downarrow

QTc normal

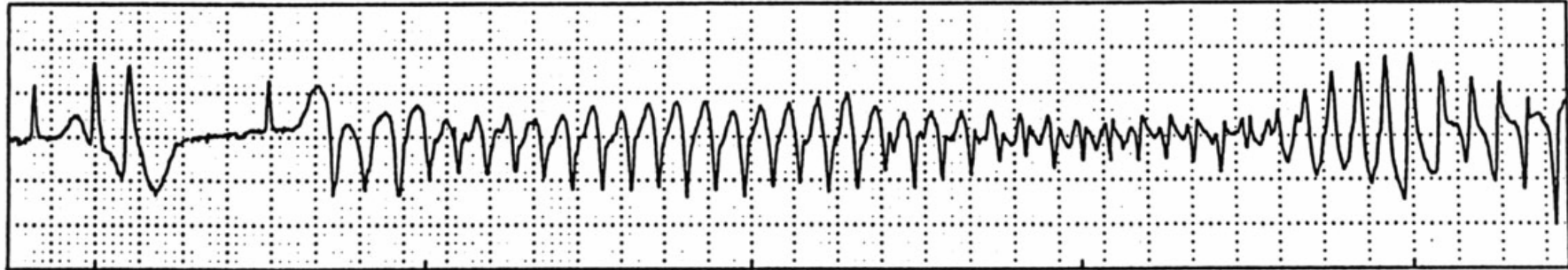
- Unité : ? (ms)
- Normalité : pas de consensus
- QTc femme > QTc homme (+ 20)
- « Normalité » :
 - < 430 homme (borderline : 431-450)
 - < 450 femme (borderline : 451-470)
- Anormal :
 - 450 homme
 - 470 femme
- Seuil problématique : 500

Torsade de Pointes

- TDR ventriculaire
- Potentiellement grave (mortel) → FV
- Cliniquement :
 - Asymptomatique
 - Malaise(s) lipothymique(s)
 - Syncope(s)
 - Convulsion(s)
 - Arrêt circulatoire → mort subite

ECG des TdP médicamenteuses

- Aspect (torsade)
- QT long intercritique
- Récidive(s)
- Terminaison spontanée (fréquente)
- Déclenchement (cycle long/court)



Historique

- Dessertenne (1966) :
 - « Torsade de pointes »
 - Tracés de « FV » sur BAV complet
- « Syncope quinidinique » (Selzer 1964)
 - 'FV paroxystiques'
 - Authentiques TdP
 - Lien entre quinidiniques (dose de charge) et TdP

Circonstances des survenue des TdP

- Sur QT long congénital (« canalopathies » : anomalies génétiquement déterminées des canaux - notamment potassiques)
- Sur QT long acquis
 - bradycardies (BAV, BSA)
 - hypo K^+ , Mg^+ , (Ca^{++})
 - intoxications (organophosphorés)
 - affections centrales (méningées)
 - régimes hyperprotidiques
 - hypothermie
 - médicamenteuses +++

QT long acquis médicamenteux

- Antiarythmiques Ia et III (quinidiniques, disopyramide, amiodarone)
- Bépridil
- Sotalol
- Antibiotiques (certains macrolides, certaines fluoroquinolones)
- Anti-H₁
- Pentamidine
- Vincamine IV
- Imipraminiques (en surdosage)
- Antipsychotiques (phénothiazines)
- Méthadone (posologie ≥ 100 mg/J)

Retraits du marché mondial depuis 10 ans pour EI

DCI	Année	Motif
Chlormézanone	1996	Toxidermies bulleuses
Tolrestat	1996	Hépatotoxicité
Minaprine	1996	Convulsions
Terfénadine	1997	Augmentation de QT, TdP, IAM
Pemoline	1997	Hépatotoxicité
Fenfluramine, Dexfenfluramine	1998	HTAP, valvulopathies
Bromfénac	1998	Hépatotoxicité
Ebrotidine	1998	Hépatotoxicité
Sertindole	1998	Augmentation de QT et TdP
Mibéfradil	1998	IAM : rhabdomyolyse, TdP
Tolcapone	1998	Hépatotoxicité
Astémizole	1998	Augmentation de QT, TdP, IAM
Trovafloxacine	1999	Hépatotoxicité
Grépaflouacine	1999	Augmentation de QT et TdP
Troglitazone	2000	Hépatotoxicité
Alosétron	2000	Colite ischémique
Dropéridol	2001	Augmentation de QT, TdP, IAM
Lévacéthylméthadol	2001	Augmentation de QT et TdP
Cérvastatine	2001	Rhabdomyolyse, IAM
Cisapride	2002	Augmentation de QT, TdP, IAM
Rofécoxib	2004	Risque thrombotique artériel
Valdécoxib	2005	Risque thrombotique artériel, risque cutané
Thioridazine	2005	Augmentation de QT, TdP

Un cas d'école : les anti-H₁

ANTI-H₁ de « 1^{ère} génération » :

- prométhazine (PHENERGAN)	1947	} NL (φ)
- hydroxyzine (ATARAX)	1955	
- alimémazine (THERALENE)	1959	
- bromphéniramine (DIMEGAN)	1960	
- dexchlorphéniramine (POLARAMINE)	1961	

... inconvénients

ANTI-H₁ de « 2^{ème} génération »

- terfénadine (TELDANE)	1982
- astémizole (HISMANAL)	1986
- cétirizine (VIRLIX, ZYTEC)	
- loratadine (CLARITYNE)	
- mizolastine	
- ébastine	

... avantages

Terfénadine

- 1^{er} Anti-H₁ non sédatif
- Commercialisation : 1982 (TELDANE)
- 1^{ère} notification en 1983 / Laboratoire
 - femme, 72 ans
 - terfénadine depuis 3 mois / TAO depuis 7 j
 - syncopes :
 - SAMU
 - Soins intensifs de cardiologie

TERFENADINE

Etudes PK complétées :

- « pro-médicament » (95-99%)
- métabolisme simple

Terfénadine → terfénadine carboxylique

CYP 3A4



Inhibiteurs
enzymatiques

- Antifongiques azolés
- Macrolides
- Antiprotéases du VIH

IAM terfénadine/kétoconazole

Etude de phase II

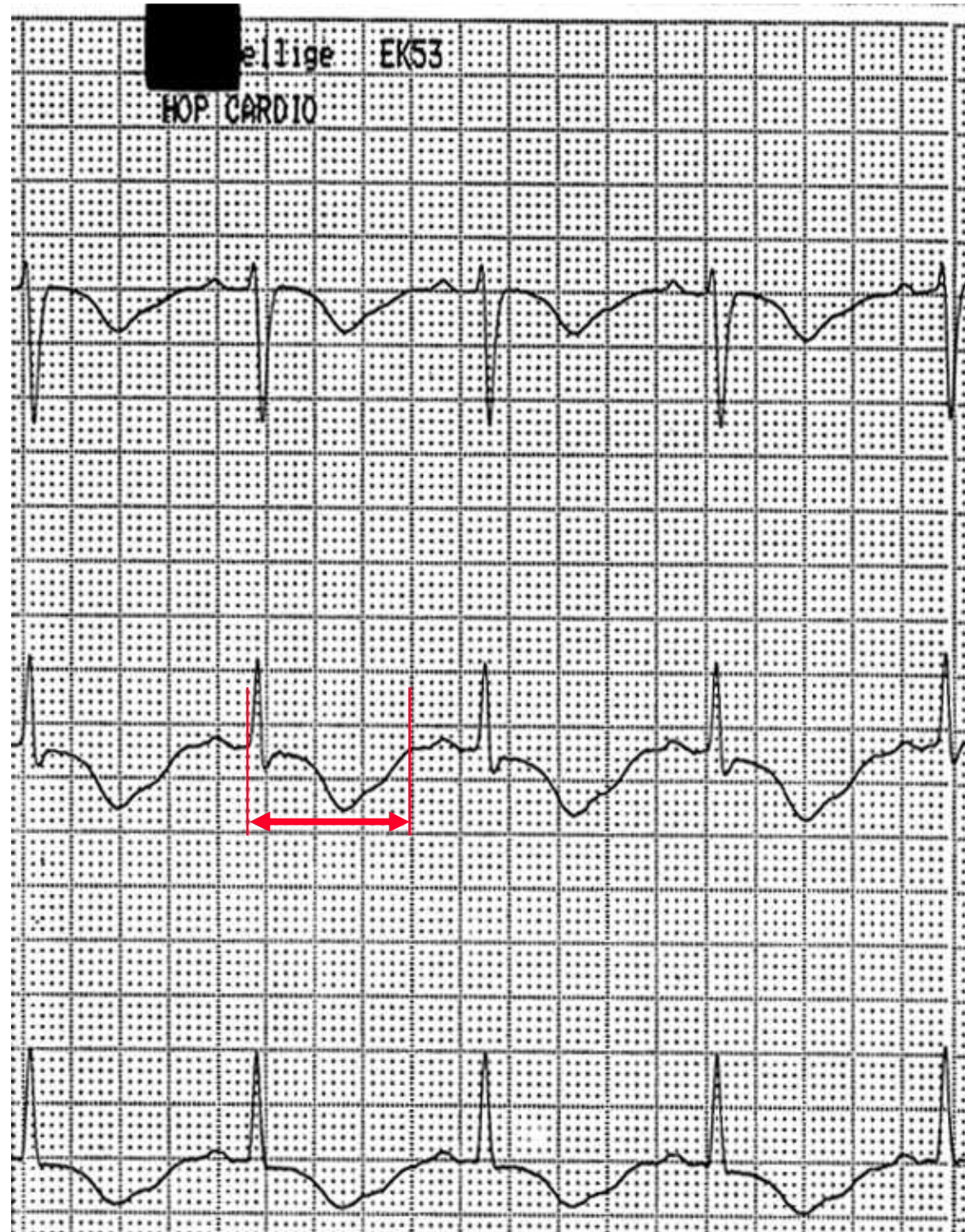
- Honig PK, JAMA 1993; 269: 1513-1518
- 6 volontaires sains :
 - terfénadine 120 mg/j pdt 7j.
 - terfénadine pdt 3j. + kétoconazole 400 mg/j
- Etude PK et ECG
- QTc :
 - . état basal : 408 ± 8 msec
 - . terfénadine seule : 416 ± 6 msec
 - . terfénadine + kétoconazole : 490 ± 16 msec
- Cp de terfénadine : non quantifiable sous T seule

FACTEURS FAVORISANTS DES TdP (MTs)

- 1- Hypokaliémie, hypomagnésémie
- 2- Bradycardie → cycle court-cycle long
- 3- Cardiopathie sous-jacente (ischémique ou Htensive)
- 4- QT long congénital (formes frustes ignorées)
- 5- Facteurs favorisant PK
 - hépatopathies graves (↓ métabolisation)
 - surdosages
 - interactions médicamenteuses :
 - par inhibition enzymatique
 - par co-prescription de Mts ↑ le QT

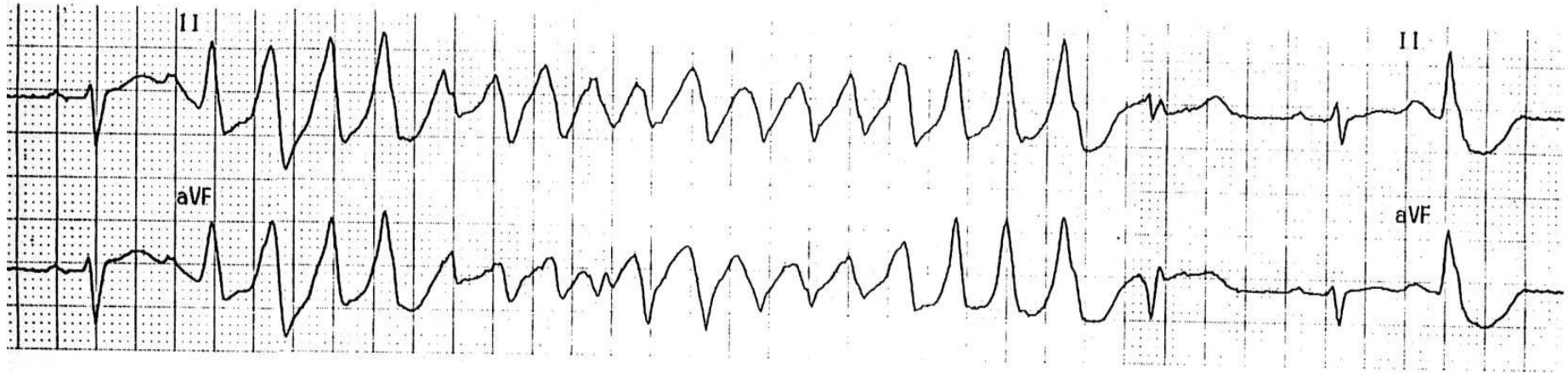
Cas clinique

- Femme/57 ans
- Antécédents :
 - Hémi-colectomie G sur polypose colique dégénérée
 - Valvulopathie mitro-aortique récemment opérée
 - Hypothyroïdie
- Traitement
 - PREVISCAN : 1 par jour depuis 30 jours
 - DIGOXINE : 1 par jour depuis 3 semaines
 - LEVOTHYROX : traitement ancien
 - CORDARONE : 2 cp/j 5j/7 du 20/06 au 12/07
 - SOTALEX : 80 mg matin et soir du 12-15/07
- Le 14/07 : 8 syncopes



QT = 680 msec

QTc = 701



Associer 2 torsadogènes est à risque

Des cas récents ou à venir

- 2007 : retrait du Clobutinol (SILOMAT)
- 2009 : Torémifène (FARESTON), après le tamoxifène en surdosage
- 2010 : Invirase (SAQUINAVIR)
- 2010 : Ondansétron (ZOPREN)
- 2011 : Dolasétron (ANZEMET)
- 2011 : Citalopram (SEROPRAM),
Escitalopram (SEROPLEX)
- 2013 : Dompéridone (MOTILIUM)

Dompéridone (MOTILIUM)

s en matière de...

> Actualité

> Points d'information

> Informations de sécurité

> Décisions de l'agence

> Communiqués

✓ Du côté de l'Agence européenne des médicaments

- > Avis et recommandations de l'Agence européenne des médicaments
- > Retours d'information sur le PRAC

> Répertoire des médicaments

> Base de données des établissements pharmaceutiques

> Déclaration des codes LPP

> Autorisation et déclaration des activités relatives aux MPUP

> E-Fides télédéclaration des intérêts

> E-FIT

> Obtention du numéro d'enregistrement pour les essais cliniques

> Offres d'emploi

> Prise en charge des frais de déplacements des experts

> Répertoire public des essais cliniques de médicaments

> Suivi des signalements de matériovigilance

Le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) ouvre au niveau européen de nouvelles réévaluations du bénéfice/risque des spécialités à base de dompéridone et des médicaments à base d'octocog alpha - Retour d'information sur le PRAC

08/03/2013

Med

Le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) mis en place en juillet 2012 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et qui participe au renforcement du dispositif de pharmacovigilance a, lors de sa réunion qui s'est tenue du 4 et 7 mars 2013, ouvert de nouvelles réévaluations du bénéfice/risque concernant les spécialités à base de dompéridone et les médicaments à base d'octocog alpha. A noter que les patients et les professionnels de santé sont désormais impliqués dans les travaux du PRAC. Les patients et les professionnels de santé sont désormais représentés au PRAC

La Commission européenne a publié le 1er mars les noms des quatre représentants des patients et des professionnels de santé qui vont désormais participer aux travaux du comité. Ces nominations, qui permettent de mieux prendre en compte les positions de la société civile dans le domaine de la sécurité sanitaire des médicaments, vont dans le même sens que les décisions prises par l'ANSM pour assurer la représentation des usagers et des professionnels de santé au sein de ses commissions.


Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de dompéridone : d'autres traitements semblent plus efficaces alors que les préoccupations de sécurité d'emploi persistent

Le PRAC a initié une réévaluation des médicaments à base de dompéridone. La dompéridone est commercialisée en France sous le nom de MOTILIUM, PERIDYS et génériques. Elle a été autorisée en France depuis 1980, essentiellement dans l'indication «Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements» chez l'adulte comme chez l'enfant. En raison d'un risque cardiaque identifié (allongement de l'espace QT et arythmie), les médicaments à base de dompéridone font l'objet d'un suivi régulier de pharmacovigilance depuis plusieurs années. Une lettre adressée aux professionnels de santé, en France, en décembre 2011 les a sensibilisés sur ce risque. En raison de la persistance des effets indésirables, la Belgique a souhaité initier une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la dompéridone. La France et la Belgique sont en charge de cette évaluation.

Mise en garde
Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, l'ANSM demande aux prescripteurs de respecter strictement les indications de ce produit et de prendre en compte le risque d'allongement de l'espace QT chez les patients en particulier ceux qui présentent des facteurs de risque.

Année 2014 ?


ANTI-H₁ de « 1^{ère} génération » :

- prométhazine (PHENERGAN)
- hydroxyzine (ATARAX) 
- alimémazine (THERALENE)
- bromphéniramine (DIMEGAN)
- dexchlorphéniramine (POLARAMINE)

1947 }
1955 } NL (φ)
1959 }
1960
1961

... inconvénients

ANTI-H₁ de « 2^{ème} génération »

- terfénadine (TELDANE)
- astémizole (HISMANAL)
- cétirizine (VIRLIX, ZYRTEC) 
- loratadine (CLARITYNE)
- mizolastine
- ébastine

1982
1986

... avantages

Où se renseigner ? www.QTdrugs.org

CREDIBLEMEDS™
powered by AZCERT.ORG

A Trusted Partner Providing
Reliable Information On Medicines

FOR EVERYONE OR HEALTHCARE PROVIDERS FOR RESEARCH SCIENTISTS

CredibleMeds > Home Print Share RSS Donate

Search

Members Register

PAGES FOR EVERYONE

- History of CredibleMeds
- Composite List - All QTDrugs
- Drugs to Avoid for Congenital LQTS
- Advisory Board for QTDrugs Lists
- My Medicines Forms

Welcome to CredibleMeds - A Program of AZCERT, INC.

The Credible Source for Information on Medicines

You are the most important member of your healthcare team. CredibleMeds offers resources for you to become an active participant and personalize your decisions for safe medication use.

Registered members can receive access to our independent analyses of the scientific evidence on medications and their safe use. [More...](#)

RAYMOND L. WOOSLEY, MD, PHD
CREDIBLEMEDS FOUNDER

COMPOSITE LIST OF DRUGS THAT PROLONG QT AND/OR CAUSE TORSADES DE POINTES (TDP)



Crediblemeds.org is your trusted partner providing reliable information on medicines. This is a composite list of drugs that CredibleMeds has concluded either 1) have a risk of TdP, 2) prolong QT and therefore have a possible risk of TdP or 3) have a risk of TdP under certain conditions such as overdose, drugdrug interactions or when administered to certain high-risk individuals (e.g. congenital long QT syndrome).

Generic Name	Brand Name
Afluzosin	Uroxatral®
Amantadine	Symmetrel® and others
Amlodarone	Cordarone® and others
Ambisipride	Solan® and others
Amitriptyline	Elavil® (Discontinued 6/13) and others
Amoxapine	Asendin® and others
Anagrelide	Agrylin® and others
Arsenic trioxide	Trisenox®
Aslemizole (Off US mkt)	Hismanal®
Atazanavir	Reyataz®
Azithromycin	Zithromax® and others
Bedaquiline	Sirturo®
Bepridil (Off US mkt)	Vascor®
Bortezomib	Velcade® and others
Bosutinib	Bosutin®
Chloral hydrate	Aquachloral® and others
Chloroquine	Aralen®
Chlorpromazine	Thorazine® and others
Ciprofloxacin	Cipro® and others
Cisapride (Off US mkt)	Propulsid®
Citalopram	Celexa® and others
Clarithromycin	Blaxin® and others
Clomipramine	Anafрани®
Clozapine	Clozarin® and others
Cocaine	Cocaine

Generic Name	Brand Name
Crizotinib	Xalkori®
Dasatinib	Sprycel®
Desipramine	Perofrane® and others
Dihydroartemisinin+piperaquine	Eurartesim®
Diphenhydramine	Benadryl® and others
Disopyramide	Norpace®
Dofetilide	Tikosyn®
Dolasetron	Anzemet®
Domperidone (Not on US mkt)	Motilium® and others
Doxepin	Sinequan® and others
Dronedarone	Multaq®
Droperidol	Inapsine® and others
Ertubulin	Halaven®
Erythromycin	E.E.S.® and others
Escitalopram	Cipralex® and others
Famotidine	Pepcid® and others
Felbamate	Felbatol®
Fingolimod	Gilenya®
Flecainide	Tambocor® and others
Fluconazole	Diflucan® and others
Fluoxetine	Prozac® and others
Foscarnet	Foscavir®
Fosphenytoin	Cerebyx® and others
Galanteramine	Reminyl® and others
Gatifloxacin (Off US mkt)	Tequin®

Generic Name	Brand Name
Gemifloxacin	Factive®
Granisetron	Kytril® and others
Halofantrine	Halfan®
Haloperidol	Haldol® (US & UK) and others
Ibutilide	Concert®
Iloperidone	Fanapt® and others
Imipramine (nortriptyline)	Tofranil®
Indapamide	Lozol® and others
Isradipine	Dynacirc®
Itraconazole	Sporanox® and others
Ketoconazole	Nizora® and others
Lapaatinib	Tykerb® and others
Levofloxacin	Levaquin® and others
Levomethadyl (Off US mkt)	Orlaam®
Lithium	Eskalith® and others
Mesordazine (Off US mkt)	Serenid®
Methadone	Dolophine® and others
Mirtazapine	Remeron
Moexipri/HCTZ	Uniretic® and others
Moxifloxacin	Avelox® and others
Nicardipine	Cardene®
Nilotinib	Tasigna®
Norfloxacin	Noroxin® and others
Nortriptyline	Pamelor® and others
Oxifloxacin	Floxin®

If list is printed, check website for updates: www.crediblemeds.org -Please see Disclaimer and list continued



En pratique

- Connaître les médicaments torsadogènes
- Identifier (corriger si possible) les facteurs de risque
 - 1- Hypokaliémie (hypomagnésémie)
 - 2- Bradycardie → cycle court-cycle long
 - 3- Cardiopathie sous-jacente
 - 4- Facteurs favorisant PK
 - hépatopathies graves
 - surdosages (mésusages)
 - interactions médicamenteuses :
 - 5- QT long congénital (formes frustes → morts subites de sujets jeunes dans la famille)
- Risque de TdP étant en effet souvent ...