



RISQUE D'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ASSOCIÉ AUX MÉDICAMENTS

OUTIL CLINIQUE

Document préparé par le Regroupement de pharmaciens experts en cardiologie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

Décembre 2024

 A.P.E.S.

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) est un syndicat professionnel constitué en personne morale en vertu de la Loi sur les syndicats professionnels (R.L.R.Q., chapitre S-40). Elle s'assure de la valorisation et de l'avancement de la pratique pharmaceutique en prenant appui sur l'expertise, les initiatives et les réalisations innovatrices de ses membres. L'A.P.E.S. a également la responsabilité de défendre et de faire progresser les intérêts professionnels et économiques de ses membres auprès des autorités compétentes. L'A.P.E.S. représente l'ensemble des pharmaciens répartis dans toutes les catégories d'établissements publics de santé du Québec.

Note : image de la page titre générée à l'aide d'Adobe Firefly^{MD}.

RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

Par ordre alphabétique

Sarah Lessard, B. Pharm., M. Sc., BCCP
Pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec-Université Laval

Nam Kha John Nguyen, B. Pharm., M. Sc., M.A. Ed.
Pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Louis-Étienne Marchand, B. Pharm., M. Sc., BCCP, chargé de projet et responsable de la rédaction de l'outil
Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval
Président du RPE en cardiologie depuis 2020

Marie-Ève Racine, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec-Université Laval

Amélie St-Arnaud, B. Pharm., M. Sc., BCCP
Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval
Vice-présidente du RPE en cardiologie depuis 2020

Réviseurs scientifiques externes

Par ordre alphabétique

D^r Philippe Gilbert, M.D., cardiologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec-Université Laval

D^r Christian Steinberg, M.D., cardiologue-électrophysiologiste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval

ÉQUIPE DE L'ÉDITION

Coordination et révision

François E. Lalonde, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

Révision linguistique

Martine Picard, M. A., Révisseuse linguistique

Conception graphique

Dominic Blais, Graphiste, Cab Design

Avec la collaboration de

Par ordre alphabétique

François Desjardins, agent de communication, A.P.E.S.

Jacqueline Dionne, adjointe administrative, A.P.E.S.

Annie Roy, avocate et directrice des services administratifs et juridiques, A.P.E.S.

Justine Trudel-Paquin, avocate et conseillère juridique, A.P.E.S.

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts en cardiologie de l'A.P.E.S. Les auteurs, les révisseurs et l'A.P.E.S. déclinent toute responsabilité pour toute information désuète en raison de nouvelles découvertes dans ce domaine ou pour toute omission ou toute erreur dans le texte.

REMERCIEMENTS

Le RPE en cardiologie tient à remercier M. Sylvain Gilbert, pharmacien retraité de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval de ses judicieuses suggestions liées à son expertise sur l'intervalle QT. Le RPE remercie également les membres de l'équipe de l'édition, notamment ceux de la permanence de l'A.P.E.S., qui ont contribué à la publication de cet outil.



A.P.E.S.

4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776

Télécopieur : 514 286-1081

Courrier électronique : info@apesquebec.org

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

Bibliothèque et Archives Canada, 2024

ISBN 978-2-925150-20-6 (PDF)

© A.P.E.S., 2024

La diffusion et la reproduction totale ou partielle de ce document, sous quelque forme que ce soit, sont interdites sans une autorisation préalable de l'A.P.E.S. Il est toutefois possible de diffuser ou de reproduire sans autorisation l'adresse URL du document : apesquebec.org/intervalleqt

Pour citer ce document : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Risque d'allongement de l'intervalle QT associé aux médicaments - Outil clinique. Document préparé par le Regroupement de pharmaciens experts en cardiologie. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2024. 24 p.

NOTE AU LECTEUR

Le masculin, considéré comme une forme neutre, a été retenu afin de faciliter la lecture du document. Il inclut donc le féminin.

MEMBRES DU RPE EN CARDIOLOGIE DE L'A.P.E.S.

Liste des membres du RPE en cardiologie qui ont contribué de près ou de loin aux différentes versions de ce document, que ce soit au moment de la rédaction ou de la validation.

Par ordre alphabétique

Akram Nadir Bakhti, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal

Olivier Beauparlant-Lamarre, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Jean Bournival, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien, Hôtel-Dieu de Lévis du CISSS de Chaudière-Appalaches

Arnaud Canneva, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal

Valérie Clément, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Hôpital Fleurimont du CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Sylvain Côté, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien, Hôtel-Dieu de Québec du CHU de Québec – Université Laval

Ariane Du Sault, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacienne, Centre hospitalier affilié universitaire régional du CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Patrick Deschênes, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill

Joey El-Khoury, Pharm. D., M. Sc., BCCP
Pharmacienne, Hôpital général juif du CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Julie Forté, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis du CISSS de Chaudière-Appalaches

Michel Germain, Pharm. D., M. Sc., BCCP, BCEMP, CLS
Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

Viviane Lavigne, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacienne, Institut de cardiologie de Montréal

Sarah Lessard, B. Pharm., M. Sc., BCCP
Pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec – Université Laval

Louis-Étienne Marchand, B. Pharm., M. Sc., BCCP
Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval
Président du RPE en cardiologie depuis 2020

Nam Kha John Nguyen, B. Pharm., M. Sc., M.A. Ed.
Pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Nicolas Noël, B. Pharm., M. Sc., BCCP
Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal

Marie-Ève Racine, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec – Université Laval

Justine Rinfret, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Catherine Rioux, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacienne, Pharmacienne, Hôpital Saint-François d'Assise du CHU de Québec – Université Laval

Amélie St-Arnaud, B. Pharm., M. Sc., BCCP
Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval
Vice-présidente du RPE en cardiologie depuis 2020

Alexandra Stortini, Pharm. D., M. Sc., BCPS
Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Simon Williams, Pharm. D., M. Sc.
Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

TABLE DES MATIÈRES

RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS	I
MEMBRES DU RPE EN CARDIOLOGIE DE L'A.P.E.S.	III
POURQUOI S'INTÉRESSER AU SYNDROME DU QT LONG ?	1
COMMENT DÉFINIR LE SYNDROME DU QT LONG ?	1
VALEURS NORMALES DE L'INTERVALLE QT CORRIGÉ	1
TYPES DE SYNDROME DU QT LONG	2
PRÉVALENCE DU SYNDROME DU QT LONG ACQUIS	2
POURQUOI LA VALIDATION MANUELLE DE LA MESURE DU QT SUR L'ECG EST-ELLE RECOMMANDÉE ? ..	3
QUEL EST L'EFFET DES MÉDICAMENTS ET DES FACTEURS DE RISQUE NON PHARMACOLOGIQUES SUR LA SURVENUE DU SYNDROME DU QT LONG ?	4
EFFET DES MÉDICAMENTS	4
Catégories de risque de torsades de pointes	4
Interaction avec les canaux ioniques	4
Effet cumulatif d'une association de médicaments	5
EFFET DES FACTEURS DE RISQUE NON PHARMACOLOGIQUES	5
QUELS SONT LES OUTILS POUR ÉVALUER LE RISQUE D'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ?	7
OUTILS EXISTANTS	7
OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION DU RPE EN CARDIOLOGIE	7
Identification des facteurs de risque du syndrome du QT long acquis	7
Évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT	9
RÉFÉRENCES	11
ANNEXE I – MESURE DE L'INTERVALLE QT	14
ANNEXE II – ANALYSE D'UN CAS AU MOYEN DE L'OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION CLINIQUE DU RPE EN CARDIOLOGIE	17

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Valeurs de l'intervalle QTc dans la population adulte	1
Tableau II. Causes fréquentes de mesure erronée de l'intervalle QT et QTc à l'ECG	3
Tableau III. Définitions des catégories de risque de torsades de pointes selon le site CredibleMeds	4
Tableau IV. Principaux facteurs de risque du syndrome du QT long acquis et leur pondération	8

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT lors de l'ajout d'un médicament de catégorie « Risque connu » ou « Risque possible »	10
Figure 2. Méthode de la tangente	14
Figure 3. Exemple d'un intervalle QT inférieur à la demie de l'intervalle RR	15

POURQUOI S'INTÉRESSER AU SYNDROME DU QT LONG ?

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est un problème omniprésent dans la pratique des pharmaciens. Plusieurs éléments rendent difficile au quotidien la prise de décision : manque d'informations sur les facteurs de risque du patient, non-disponibilité d'un électrocardiogramme (ECG) de base, difficulté à juger du risque attribuable à un médicament et à interpréter l'intervalle QT sur l'ECG. L'objectif principal de ce document est de renseigner les pharmaciens sur le syndrome du QT long acquis et ses principaux facteurs de risque et de leur offrir un algorithme décisionnel simple reposant sur des données probantes. À la fin du document, le Regroupement de pharmaciens experts (RPE) en cardiologie vous propose un algorithme décisionnel et un résumé des principaux facteurs de risque (voir la section *Outil d'aide à la décision du RPE en cardiologie*). En annexe, les étapes de la mesure de l'intervalle QT sont présentées ainsi qu'un exemple d'analyse d'un cas clinique au moyen de cet outil d'aide à la décision.

COMMENT DÉFINIR LE SYNDROME DU QT LONG ?

VALEURS NORMALES DE L'INTERVALLE QT CORRIGÉ

Les valeurs normales de l'intervalle QT corrigé (QTc) varient selon le sexe et l'âge du patient (*voir tableau I*). L'intervalle QT raccourcit avec l'augmentation de la fréquence cardiaque. Il est important d'utiliser l'intervalle QTc lors de l'analyse. L'intervalle QTc permet d'estimer la valeur qu'aurait l'intervalle QT si la fréquence cardiaque était de 60 bpm. La majorité des appareils mesurent automatiquement l'intervalle QT en faisant une moyenne à partir de plusieurs dérivations et font la correction avec la formule de Bazett (QTcB). On considère que l'intervalle QTc est prolongé lorsqu'il dépasse 450 millisecondes (ms) chez l'homme et 460 ms chez la femme. Toutefois, le seuil reconnu comme arythmogène pour la survenue de torsades de pointes est de 500 ms ou plus^{1,2}. Les torsades de pointes, une forme de tachycardie ventriculaire polymorphe, surviennent généralement en présence d'un syndrome du QT long et quand le rythme est très lent (bradycardie sinusale, pause ou bloc auriculoventriculaire). La majorité sont autorésolutives. Dans 14 % des cas, elles dégénèrent toutefois en fibrillation ventriculaire et en mort subite³.

Tableau I. Valeurs de l'intervalle QTc dans la population adulte

Percentile	Genre	Intervalle QTc (ms) [†]
Du 5 ^e au 94 ^e (valeurs normales)	Homme	De 350 à 450
	Femme	De 360 à 460
95 ^e	Homme	450
	Femme	460
99 ^e	Homme	470
	Femme	480

[†]Note : Chez l'homme et la femme, le risque de torsades de pointes est considéré comme significatif lorsque l'intervalle QTc atteint 500 ms et plus.

TYPES DE SYNDROME DU QT LONG

Deux syndromes distincts sont associés au syndrome du QT long : le syndrome du QT long congénital et le syndrome du QT long acquis. Le syndrome du QT long congénital est une forme d'arythmie cardiaque héréditaire causée par la mutation d'un gène encodant certains canaux ioniques⁴. Le syndrome du QT long acquis, quant à lui, est la forme la plus fréquente en pratique. Il est généralement causé par la présence simultanée de nombreux facteurs de risque touchant la réserve de repolarisation cardiaque. Le syndrome du QT long acquis se définit par une valeur de l'intervalle QTc supérieure à 500 ms ou par un allongement de plus de 60 ms par rapport à sa valeur de base¹. On estime que de 15 à 30 % des patients présentant un syndrome du QT long acquis sont porteurs d'une mutation associée au syndrome du QT long congénital⁵. Il y a donc un chevauchement important entre les deux syndromes.

PRÉVALENCE DU SYNDROME DU QT LONG ACQUIS

La prévalence du syndrome du QT long acquis varie selon la population étudiée, le seuil utilisé pour le définir et la méthode de mesure (p. ex. : formule de correction employée, mesure automatisée ou validation manuelle). La prévalence d'un intervalle QTc supérieur à 500 ms est recensée dans les contextes suivants :

- unités de soins régulières, psychiatrie et urgence : de 1 à 2 %⁶⁻⁸;
- oncologie : généralement inférieure à 1 %, mais peut atteindre 5,2 % selon la chimiothérapie utilisée⁹;
- unité coronarienne et soins intensifs : de 18 à 24 % (haute prévalence liée en partie à la surveillance en continu)^{10,11};
- intoxication médicamenteuse : environ 13 % et possibilité que l'allongement de l'intervalle QT soit retardé et surviennent plus de 24 heures après l'ingestion^{12,13}.

Messages clés

- L'intervalle QT raccourcit avec l'augmentation de la fréquence cardiaque. Il est important d'utiliser l'intervalle corrigé (QTc) lors de l'analyse afin d'estimer la valeur qu'aurait l'intervalle QT si la fréquence cardiaque était de 60 battements/min (bpm).
- La valeur seuil de l'intervalle QTc considérée comme arythmogène pour le risque de torsades de pointes est de 500 ms ou plus.

POURQUOI LA VALIDATION MANUELLE DE LA MESURE DU QT SUR L'ECG EST-ELLE RECOMMANDÉE ?

Bien qu'il soit toujours préférable de mesurer le QT manuellement, la valeur indiquée sur l'ECG est généralement fiable en présence des conditions suivantes : rythme régulier avec fréquence cardiaque entre 60 à 100 bpm, QRS fin (< 100 ms) et fin de l'onde T bien définie.

Les causes de surestimation lors de la mesure et de la correction automatique de l'intervalle QT sont fréquentes et sont présentes dans de 30 à 50 % des ECG montrant un intervalle QTc supérieur à 500 ms^{8,14}. Ces erreurs de mesure peuvent mener à l'inscription erronée d'un syndrome du QT long au dossier du patient et à des interventions inappropriées du clinicien. Il est donc important de connaître les causes des surestimations et de valider manuellement la mesure de l'intervalle QT avant d'intégrer ce facteur dans la prise de décision. Les causes les plus fréquentes d'interprétation erronées de l'intervalle QT et QTc sont indiquées dans le tableau II, et les étapes à suivre pour une mesure adéquate se trouvent, quant à elles, dans l'annexe I.

Tableau II. Causes fréquentes de mesure erronée de l'intervalle QT et QTc à l'ECG¹⁵

Cause	Effet sur l'intervalle QT et QTc	Conduite à tenir
Tachycardie (> 100 bpm)	<ul style="list-style-type: none"> Surestimation de l'intervalle QTc par la formule de Bazett[†] 	<ul style="list-style-type: none"> Corriger l'intervalle QT pour la fréquence à l'aide de la formule de Fridericia[†]
Complexe QRS élargi > 120 ms	<ul style="list-style-type: none"> Surestimation de l'intervalle QT et QTc 	<ul style="list-style-type: none"> Bloc de branche gauche (BBG) : correction à l'aide de la formule de Bogossian (voir l'annexe I) Bloc de branche droit (BBD), rythme électro-entraîné ou trouble de conduction intraventriculaire non spécifique : intervalle QTc surestimé, mais aucune formule de correction validée
Fin de l'onde T difficile à repérer ou inclusion de l'onde U	<ul style="list-style-type: none"> Surestimation de l'intervalle QT et QTc 	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser la méthode de la tangente pour bien repérer la fin de l'onde T (voir l'annexe I)
Bradycardie (< 60 bpm)	<ul style="list-style-type: none"> Sous-estimation de l'intervalle QTc par la formule de Bazett 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune formule validée, mais la valeur adéquate de l'intervalle QTc se situe quelque part entre l'intervalle QT mesuré et l'intervalle QTc établi par la formule de Bazett

[†]Différents sites Internet ou applications permettent de corriger l'intervalle QT à l'aide de ces formules (p. ex. : www.qtcalculator.org et www.mdcalc.com).

Messages clés

- L'intervalle QTc calculé par l'analyse automatique de l'ECG est souvent surestimé, particulièrement lorsque la valeur indiquée est ≥ 500 ms. Il est important de connaître les principales causes de surestimation, car elles peuvent mener à des interventions inappropriées du clinicien (voir tableau II).
- Les deux causes les plus fréquentes de surestimation de l'intervalle QTc sont la tachycardie (fréquence cardiaque > 100 bpm) et les rythmes à complexes QRS élargis (QRS > 120 ms).

QUEL EST L'EFFET DES MÉDICAMENTS ET DES FACTEURS DE RISQUE NON PHARMACOLOGIQUES SUR LA SURVENUE DU SYNDROME DU QT LONG ?

EFFET DES MÉDICAMENTS

CATÉGORIES DE RISQUE DE TORSADES DE POINTES

Le syndrome du QT long associé aux médicaments représente de 60 à 70 % des syndromes du QT long acquis¹⁶. L'Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT), une association américaine, publie une base de données en ligne (www.crediblemeds.org) recensant les médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT et causer des torsades de pointes. Elle a aussi mis au point une méthode d'analyse rigoureuse et systématique de la littérature nommée « Adverse drug event causality analysis » (ADECA) afin de déterminer la catégorie de risque de chacun des médicaments et de maintenir la liste à jour (*voir tableau III*)^{17,18}. Les études de régression associent le risque de développer un syndrome du QT long acquis principalement aux médicaments de la catégorie « Risque connu »^{16,19}. La liste à jour se trouve également dans le logiciel de soutien clinique québécois RxVigilance.

Tableau III. Définitions des catégories de risque de torsades de pointes selon le site CredibleMeds

Catégorie de risque	Pictogramme	Définition
Risque connu		■ Associé au syndrome du QT long acquis ET aux torsades de pointes lorsque le médicament est utilisé aux doses usuelles
Risque possible		■ Associé au syndrome du QT long acquis, mais niveau de preuves insuffisant quant au risque de torsades de pointes aux doses usuelles
Risque conditionnel		■ Associé à des cas de torsades de pointes en présence d'autres facteurs de risque (p. ex. : hypokaliémie grave, intoxication) OU ■ Associé à un médicament qui favorise la survenue d'autres facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex. : diltiazem et bradycardie, diurétiques et hypokaliémie)

INTERACTION AVEC LES CANAUX IONIQUES

Les données décrivant l'effet des médicaments sur les différents canaux ioniques proviennent d'études *in vitro*. La corrélation entre ces données et l'allongement de l'intervalle QT chez l'humain est imparfaite²⁰. Les médicaments peuvent allonger l'intervalle QT en interagissant avec les canaux ioniques selon les mécanismes suivants :

- inhibition de la composante rapide du courant potassique (IKr), mécanisme le plus fréquent²¹;
- inhibition de la composante lente du courant potassique (IKs) (p. ex. : fluoxétine, indapamide)^{22,23};
- activation du courant sodique tardif (INa-L) (p. ex. : alfuzosine)²⁴;
- diminution de l'expression cellulaire du canal IKr (p. ex. : trioxyde d'arsenic)²⁵.

Certains médicaments interagissent avec les canaux ioniques mentionnés ci-dessus, mais allongent peu ou pas l'intervalle QT en raison de mécanismes compensatoires, tels que :

- inhibition du INa-L (p. ex. : ranolazine)^{26,27};
- inhibition du courant calcique (ICa) (p. ex. : vérapamil)^{20,21}.

L'allongement de l'intervalle QT par les médicaments est un marqueur de prédiction imparfait du risque de torsades de pointes. Deux médicaments peuvent ainsi présenter un risque différent de torsades de pointes malgré un allongement de l'intervalle QT similaire. Certains médicaments (p. ex. : amiodarone) n'amplifient pas l'hétérogénéité de la repolarisation, phénomène appelé dispersion transmural, et sont associés à un risque moindre de torsades de pointes^{4,21}. C'est pourquoi il est préférable de fonder la prise de décision clinique sur les données provenant de rapports de cas chez l'humain en consultant la base de données du site CredibleMeds²⁸.

EFFET CUMULATIF D'UNE ASSOCIATION DE MÉDICAMENTS

Les données sur l'effet cumulatif d'une association de plusieurs médicaments pouvant allonger l'intervalle QT sont controversées. Selon une majorité d'études, il n'y a pas d'augmentation du risque au-delà de deux médicaments, même lorsque l'on combine des médicaments allongeant l'intervalle QT par des mécanismes différents (p. ex. : IKr et IKs)²⁹⁻³³. L'allongement de l'intervalle QT dépend de la dose des médicaments ou, plus spécifiquement, de la concentration plasmatique^{16,34}. Les situations pouvant provoquer une augmentation de l'exposition à un médicament prolongeant l'intervalle QT sont :

- l'administration par voie intraveineuse, particulièrement lors d'une administration rapide;
- une insuffisance rénale ou hépatique;
- une interaction médicamenteuse;
- une intoxication médicamenteuse;
- la présence de facteurs pharmacogénomiques, plus précisément les polymorphismes génétiques de certains cytochromes P450 (CYP450), engendrant une diminution de l'activité de ces enzymes et une augmentation des concentrations du médicament à risque.

Messages clés

- Le site www.crediblemeds.org stratifie les médicaments en fonction de leur risque de provoquer des torsades de pointes selon les 3 catégories : « Risque connu », « Risque possible » ou « Risque conditionnel » (*voir tableau III*). Aux doses usuelles, le syndrome du QT long acquis est principalement associé aux médicaments de la catégorie « Risque connu ».
- L'allongement de l'intervalle QT par les médicaments dépend de la concentration. Il est important de tenir compte des conditions pouvant augmenter l'exposition au médicament (p. ex. : insuffisance rénale ou hépatique, interactions médicamenteuses, intoxication).
- Les données sur l'effet cumulatif d'une association de plusieurs médicaments sur l'intervalle QT sont controversées, une majorité d'études n'indiquant pas d'effets additifs au-delà de deux médicaments.

EFFET DES FACTEURS DE RISQUE NON PHARMACOLOGIQUES

Les facteurs de risque non pharmacologiques contribuent de façon importante au risque de syndrome du QT long et de torsades de pointes^{16,19,35}. Comme les médicaments, ils peuvent réduire la réserve de repolarisation cardiaque et augmenter la dispersion de la repolarisation¹⁶. Notons que plusieurs facteurs de risque sont modifiables et devraient être corrigés en présence d'un syndrome du QT long ou d'une situation posant un risque (*voir tableau IV*). Notez que le site www.crediblemeds.org tient à jour une liste exhaustive et pondérée des facteurs de risque.

De nombreuses études de régressions logistiques ont évalué l'importance relative de ces facteurs de risque. Malgré des résultats souvent hétérogènes, certains problèmes (p. ex. : hypokaliémie et intervalle QTc de base > 450 ms) ressortent comme ayant une importance prépondérante sur le risque de survenue du syndrome du QT long¹⁹.

Il existe des interactions entre les médicaments et certains facteurs de risque non pharmacologiques. Par exemple, pour un même médicament, l'allongement de l'intervalle QT sera généralement plus long chez la femme, en cas d'insuffisance cardiaque ou quand l'intervalle QT de base est déjà prolongé^{16,36,37}. La présence d'un rythme lent (p. ex. : bradycardie sinusale, pauses ou bloc AV du 2^e ou 3^e degré), en plus d'être un facteur de risque important de torsades de pointes, accentue l'allongement de l'intervalle QT provoqué par de nombreux médicaments bloquant le courant IKr³³. La présence d'un cardiostimulateur, à l'inverse, offre une protection partielle contre les torsades de pointes par la prévention de la bradycardie et des pauses.

Message clé

- Les facteurs de risque non pharmacologiques sont tout aussi importants que les médicaments dans l'évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir tableau IV*).

QUELS SONT LES OUTILS POUR ÉVALUER LE RISQUE D'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ?

OUTILS EXISTANTS

Étant donné le nombre élevé de facteurs de risque pharmacologiques et non pharmacologiques associés à l'allongement de l'intervalle QT, plusieurs outils de stratification ont été créés afin de repérer les patients ayant un risque plus élevé. Parmi ceux publiés, les suivants sont fréquemment mentionnés dans la littérature (*liste non exhaustive*) : Mayo Clinic pro-QTc score, MedSafety Scan, RISQ-PATH score et Tisdale risk score^{8,38-40}.

En résumé, ces différents outils sont efficaces pour repérer les patients ayant un faible risque d'allongement de l'intervalle QT ne nécessitant pas de prise en charge supplémentaire (faible proportion de faux négatifs). Cependant, ils présentent les limites suivantes⁴⁰⁻⁴² :

- aspect pharmacocinétique des médicaments influençant le risque non considéré (p. ex. : administration IV directe, interactions médicamenteuses);
- inclusion de certains facteurs de risque qui ne sont pas connus pour allonger l'intervalle QT (p. ex. : tabac, valvulopathie) ou concept large utilisé pour définir les facteurs inclus (p. ex. : arythmie, cardiomyopathie);
- nombre élevé de facteurs inclus, rendant complexe l'applicabilité des outils en pratique;
- stratification imparfaite du risque modéré à élevé (importante proportion de faux positifs);
- validité externe limitée.

Ces outils ne sont donc pas toujours bien adaptés pour faciliter la décision clinique. Une meilleure connaissance des facteurs de risque et de leur importance clinique pourra améliorer la prise en charge et la surveillance requise lors de situations présentant un risque élevé, tout en limitant les interventions sans valeur ajoutée ou le risque d'inertie clinique.

OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION DU RPE EN CARDIOLOGIE

IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE DU SYNDROME DU QT LONG ACQUIS

Pour aider le clinicien dans sa prise de décision, le tableau IV présente une synthèse des principaux facteurs de risque associés à l'allongement de l'intervalle QT. Les facteurs de risque sont classifiés comme majeurs ou mineurs selon une revue exhaustive de la littérature et des outils de stratification du risque existants^{16,19,41,43,44}. Le RPE en cardiologie considère que deux facteurs de risque mineurs comptent pour un facteur de risque majeur. Certains facteurs de risque qui ne figurent pas dans les outils de stratification publiés ont tout de même été inclus, car ils sont jugés cliniquement significatifs (p. ex. : cardiomyopathie de stress, cardioversion récente)^{45,46}. Afin de ne pas alourdir le tableau, certains facteurs de risque émergents ou rares ont été omis (p. ex. : anorexie, cirrhose, hypothermie thérapeutique)^{44,47}.

Concernant le risque attribuable aux médicaments, le tableau IV accorde davantage d'importance aux médicaments de la catégorie « Risque connu » qu'à ceux de la catégorie « Risque possible »^{39,40}. Le RPE en cardiologie recommande, de manière générale, de ne pas considérer d'effet additif sur l'intervalle QT au-delà d'une combinaison de deux médicaments^{16,29}. Il est toutefois important de tenir compte des situations pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'un médicament (p. ex. : dose élevée ou intoxication, interaction, insuffisance rénale ou hépatique)^{16,40}. Pour les médicaments de la catégorie « Risque conditionnel », le RPE en cardiologie suggère de ne pas en tenir compte dans l'évaluation du risque en dehors d'un contexte d'intoxication (volontaire ou involontaire).

Tableau IV. Principaux facteurs de risque du syndrome du QT long acquis et leur pondération

Facteurs de risque majeurs		Pondération
NON PHARMACOLOGIQUES	■ Antécédents familiaux ou personnels de torsade de pointes	1
	■ $K^+ \leq 3,5$ mmol/L [†]	1
	■ AVC massif ou hémorragie intracérébrale importante < 7 jours [§]	1
	■ Bradycardie sinusale ou pauses ou bloc AV du 2 ^e ou 3 ^e degré [‡]	1
	■ Infarctus ou cardiomyopathie de stress (syndrome de tako-tsubo) < 7 jours	1
	■ Insuffisance cardiaque avec FEVG ≤ 40 %	1
	■ Cardioversion récente de fibrillation ou de flutter auriculaire [§]	1
PHARMACOLOGIQUES	■ 1^{er} médicament de la catégorie « Risque connu »	1
	■ 2^e médicament ou plus de la catégorie « Risque connu »	1
	■ Condition(s) causant une concentration élevée d'un ou de plusieurs médicaments de la catégorie « Risque connu »	1
Facteurs de risque mineurs		Pondération
NON PHARMACOLOGIQUES	■ Âge ≥ 65 ans	0,5
	■ Sexe féminin	0,5
	■ $Ca^{++} \leq 2,12$ mmol/L (ou Ca^{++} ionisé < 1,14 mmol/L)	0,5
	■ $Mg^{++} \leq 0,75$ mmol/L	0,5
	■ Infarctus ≥ 7 jours ou MCAS stable	0,5
PHARMACOLOGIQUES	■ 2 médicaments ou plus de la catégorie « Risque possible » (ne pas appliquer si déjà 2 médicaments ou plus de la catégorie « Risque connu »)	0,5
	■ Condition(s) causant une concentration élevée d'un ou de plusieurs médicaments de la catégorie « Risque possible » ou « Risque conditionnel »	0,5
TOTAL DES FACTEURS DE RISQUE MAJEURS		<input type="text"/>
Note : 2 facteurs mineurs = 1 facteur majeur		

Légende
[†]Considérer une kaliémie très basse (p. ex. : $K^+ < 3,0$ mmol/L) comme un risque accru.

[§]Facteurs de risque absents de la majorité des scores de risque publiés, mais jugés cliniquement significatifs par le RPE en cardiologie.

[‡]Ne pas considérer les bradyarythmies comme un facteur de risque s'il y a présence d'un cardiostimulateur.

Avertissement

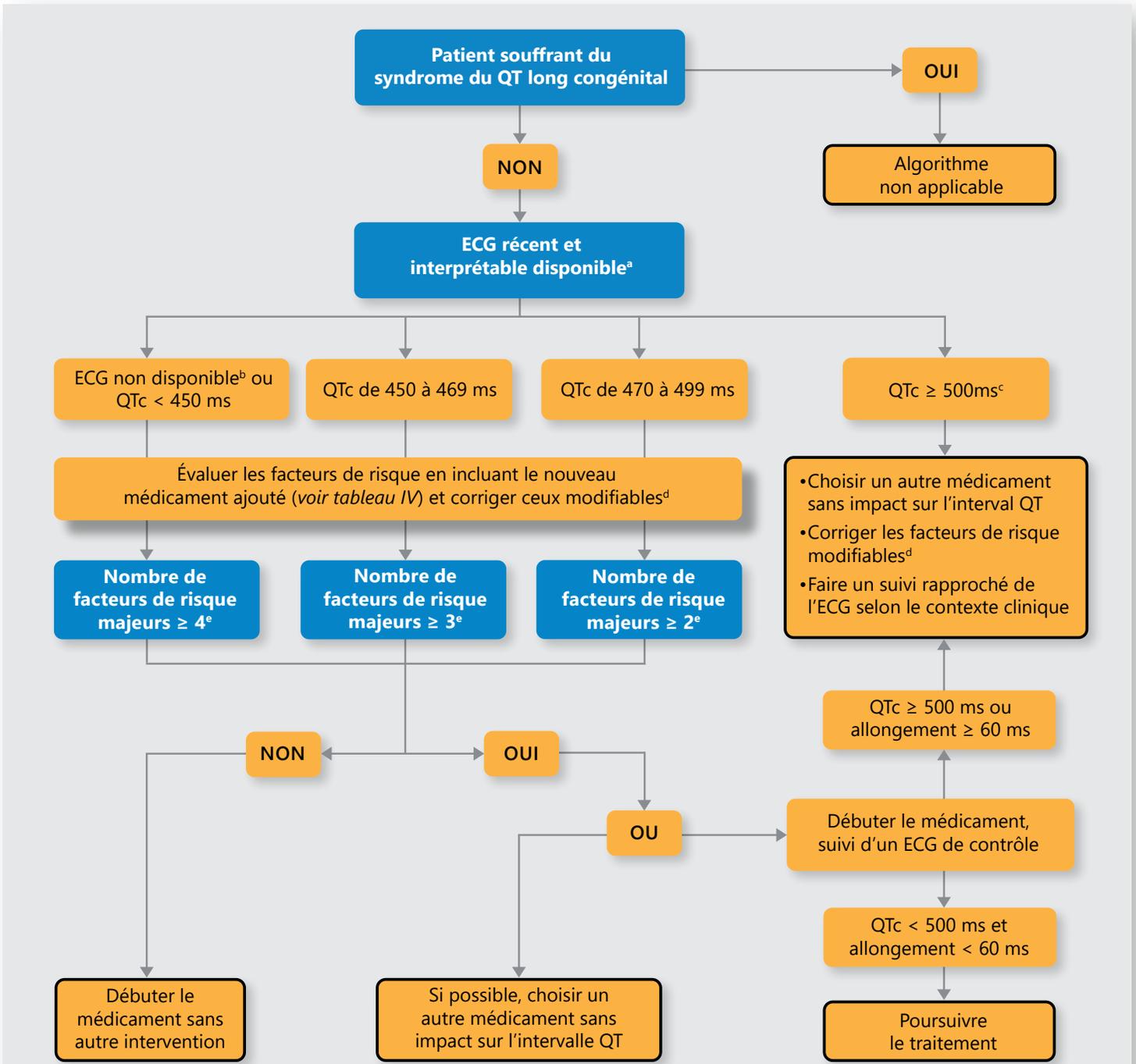
- Un intervalle QTc de base allongé supérieur à 450 ms est un facteur de risque important de syndrome du QT long acquis. Ce facteur de risque ne figure pas au tableau, car il est inclus directement dans l'algorithme décisionnel proposé à la figure 1.
- Exemples de conditions causant une concentration élevée : accumulation attribuable à une interaction, insuffisance rénale ou hépatique, administration IV directe, intoxication médicamenteuse ou dose élevée selon le jugement clinique.
- Voir l'annexe II pour un exemple d'analyse de cas clinique avec le calcul du nombre de facteurs de risque.

ÉVALUATION DU RISQUE D'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

Le RPE en cardiologie propose un algorithme décisionnel (*voir figure 1*) lors de la prescription d'un médicament susceptible d'allonger l'intervalle QT et intègre différents éléments des algorithmes publiés dans la littérature⁴⁸⁻⁵¹. Lorsqu'un ECG est disponible, la prise de décision dépendra à la fois des facteurs de risque et de l'intervalle QTc de base du patient. Une valeur de l'intervalle QTc supérieure à 470 ms a été fixée pour sélectionner un sous-groupe à risque accru. Ce seuil a été établi par l'American Heart Association (AHA) et utilisé dans différents autres algorithmes décisionnels^{1,51}. À noter que pour certains médicaments spécifiques (p. ex. : méthadone, trioxyde d'arsenic), il est suggéré de suivre les recommandations fournies par la monographie ou les sociétés savantes^{52,53}.

L'algorithme suggère un nombre seuil de facteurs de risque. Le jugement clinique s'impose, car ce seuil peut varier selon le contexte clinique (p. ex. : patient aux soins intensifs). Puisqu'aucun outil de stratification du risque n'est sensible à 100 % pour prédire la survenue du syndrome du QT long, il est recommandé de corriger les facteurs de risque modifiables indépendamment du nombre de facteurs de risque du patient. En guise d'exemple, l'annexe II présente l'analyse d'un cas clinique à l'aide de l'outil d'aide à la décision du RPE en cardiologie.

Figure 1. Évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT lors de l'ajout d'un médicament de la catégorie « Risque connu » ou « Risque possible »



Légende

^aECG reflétant l'état actuel du patient avant l'ajout du nouveau médicament.

^bECG de base à considérer pour certaines clientèles, comme la clientèle psychiatrique ayant des facteurs de risque et qui commence un antipsychotique comportant un risque élevé³⁰, la clientèle en oncologie commençant un traitement antinéoplasique susceptible d'allonger l'intervalle QT^{31,32}.

^cEn présence d'un intervalle QTc allongé ≥ 500 ms, évaluer la présence d'une cause de surestimation de l'intervalle QT ou QTc (voir tableau II).

^dExemples : troubles électrolytiques (p. ex. : hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) et arrêt ou réévaluation de la dose des médicaments non essentiels ayant un risque d'allongement de l'intervalle QT.

^eLe nombre seuil de facteurs de risque est fourni à titre de suggestion. Le jugement clinique s'impose, et ce seuil pourra varier selon le contexte clinique (voir tableau III).

RÉFÉRENCES

1. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V et coll. 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;55(9):934-47.

2. Davies RA, Ladouceur VB, Green MS, Joza J, Juurlink DN, Krahn AD et coll. The 2023 Canadian Cardiovascular Society clinical practice update on management of the patient with a prolonged QT interval. *Can J Cardiol* 2023;39(10):1285-301. [en ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X23005202>

3. Kukla P, Jastrzębski M, Fijorek K, Stec S, Bryniarski L, Czarnecka D et coll. Electrocardiographic parameters indicating worse evolution in patients with acquired long QT syndrome and torsades de pointes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016;21(6):572-9.

4. Yeung C, Baranchuk A. Chapter 1 - Overview of torsades de pointes. Dans : Tisdale JE, rédacteur. *Torsades de Pointes*. Academic Press;2022. p. 1-26. [en ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128214466000134>

5. Cerrone M, Cummings S, Alansari T, Priori SG. A clinical approach to inherited arrhythmias. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5(5):581-90.

6. Nosè M, Bighelli I, Castellazzi M, Martinotti G, Carrà G, Lucii C et coll. Prevalence and correlates of QTc prolongation in Italian psychiatric care: cross-sectional multicentre study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25(6):532-40.

7. Anderson HN, Bos JM, Haugaa KH, Morlan BW, Tarrell RF, Caraballo PJ et coll. Prevalence and outcome of high-risk QT prolongation recorded in the emergency department from an institution-wide QT alert system. *J Emerg Med* 2018;54(1):8-15.

8. 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;88(4):315-25.

9. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K et coll. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12).

10. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A et coll. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) study. *Crit Care Med* 2012;40(2):394-9.

11. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, Kingery JR, Trujillo TN, Kovacs RJ. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval-prolonging drugs: a prospective, observational study in a large urban academic medical center in the US. *Drug Saf* 2012;35(6):459-70.

12. Shastry S, Aluise ER, Richardson LD, Vedanthan R, Manini AF. Delayed QT prolongation: derivation of a novel risk factor for adverse cardiovascular events from acute drug overdose. *J Med Toxicol* 2021;17(4):363-71.

13. Campleman SL, Brent J, Pizon AF, Shulman J, Wax P, Manini AF et coll. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2020;58(12):1326-34.

14. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007;115(20):2613-20.

15. Postema PG, Wilde AAM. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* 2014;10(3):287-94.

16. Sowinski KM, Kovacs RJ, Tisdale JE. Chapter 5 - Traditional risk factors for QT interval prolongation and torsades de pointes. Dans : Tisdale JE, rédacteur. *Torsades de Pointes*. Academic Press;2022. p. 79-111. [en ligne] : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128214466000146>

17. Tomaselli Muensterman E, Tisdale JE. Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2018;38(8):813-21.

18. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: what does it offer? *Trends Cardiovasc Med* 2018;28(2):94-9.

19. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm* 2017;39(1):16-25.

20. Park E, Gintant GA, Bi D, Kozeli D, Pettit SD, Pierson JB et coll. Can non-clinical repolarization assays predict the results of clinical thorough QT studies? Results from a research consortium. *Br J Pharmacol* 2018;175(4):606-17.

21. Hancox JC, Curtis MJ. Chapter 4 - Mechanisms of torsades de pointes. Dans : Tisdale JE, rédacteur. *Torsades de Pointes*. Academic Press;2022. p. 51-77. [en ligne] : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012821446600002X>

22. Fiset C, Drolet B, Hamelin BA, Turgeon J. Block of IKs by the diuretic agent indapamide modulates cardiac electrophysiological effects of the class III antiarrhythmic drug dl-sotalol. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283(1):148-56.

23. Veerman CC, Verkerk AO, Blom MT, Klemens CA, Langendijk PNJ, van Ginneken ACG et coll. Slow delayed rectifier potassium current blockade contributes importantly to drug-induced long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(5):1002-9.

24. Lacerda AE, Kuryshev YA, Chen Y, Renganathan M, Eng H, Danthi SJ et coll. Alfuzosin delays cardiac repolarization by a novel mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324(2):427-33.

25. Ficker E, Kuryshev YA, Dennis AT, Obejero-Paz C, Wang L, Hawryluk P et coll. Mechanisms of arsenic-induced prolongation of cardiac repolarization. *Mol Pharmacol* 2004;66(1):33-44.

26. Dobesh PP, Trujillo TC. Ranolazine: a new option in the management of chronic stable angina. *Pharmacotherapy* 2007;27(12):1659-76.

27. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM et coll. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004;110(8):904-10.

28. Woosley RL. Chapter 3 - Drug-induced torsades de pointes. Dans : Tisdale JE, rédacteur. *Torsades de Pointes*. Academic Press;2022. p. 39-50. [en ligne] : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128214466000079>

29. Heemskerck CPM, Pereboom M, van Stralen K, Berger FA, van den Bemt PMLA, Kuijper AFM et coll. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(2):183-91.

30. Margulis M, Sorota S. Additive effects of combined application of multiple hERG blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51(6):549-52.

31. Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, Démolis JL, Funck-Brentano C. Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation: a clinical drug interaction study. *Anesthesiology* 2008;109(2):206-12.

32. Niemeijer MN, van den Berg ME, Franco OH, Hofman A, Kors JA, Stricker BH et coll. Drugs and ventricular repolarization in a general population: the Rotterdam study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(10):1036-41.

33. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):39D-44D.

34. Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17:12.

35. Krumholz L, Wiśniowska B, Polak S. Open-access database of literature derived drug-related torsade de pointes cases. *BMC Pharmacol Toxicol* 2022;23(1):7.

36. Gowda RM, Khan IA, Pudukollu G, Vasavada BC, Sacchi TJ, Wilbur SL. Female preponderance in ibutilide-induced torsade de pointes. *Int J Cardiol* 2004;95(2-3):219-22.

37. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC, Meissner MC et coll. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):130-6.

38. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR et coll. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6(4):479-87.

39. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *Int J Clin Pharm* 2017;39(2):424-32.

40. Woosley RL. Assisted prescribing: clinical decision support with MedSafety Scan now available. *Trends Cardiovasc Med* 2022;32(1):44-9.

41. Tisdale JE. Chapter 7 - Predictive analytics for reducing the risk of QT interval prolongation and torsades de pointes. Dans : Tisdale JE, rédacteur. Torsades de Pointes. Academic Press; 2022. p. 157-81. [en ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128214466000109>

42. Skullbacka S, Airaksinen M, Puustinen J, Toivo T. Risk assessment tools for QT prolonging pharmacotherapy in older adults: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(5):765-79.

43. Woosley RL, Heise CW GTWD and RK, Gallo T, Woosley D and Romero KA, Romero KA. CredibleMeds: clinical factors associated with prolonged QTc and/or TdP. [en ligne] https://crediblemeds.org/ndfa_list

44. Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Capecchi PL, Boutjdir M. Chapter 6 - Emerging risk factors for QT interval prolongation and torsades de pointes. Dans : Tisdale JE, rédacteur. Torsades de Pointes. Academic Press;2022. p. 113-56. [en ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128214466000092>

45. Wu KC, Wittstein IS. Ventricular arrhythmic risk in Takotsubo syndrome: clinical subtype matters. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;8(12):1511-4.

46. Choy AM, Darbar D, Dell'Orto S, Roden DM. Exaggerated QT prolongation after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(2):396-401.

47. Khan JN, Prasad N, Glancy JM. QTc prolongation during therapeutic hypothermia: are we giving it the attention it deserves? *Europace* 2010;12(2):266-70.

48. Xiong GL, Pinkhasov A, Mangal JP, Huang H, Rado J, Gagliardi J et coll. QTc monitoring in adults with medical and psychiatric comorbidities: expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. *J Psychosom Res* 2020;135:110138.

49. Giraud EL, Ferrier KRM, Lankheet NAG, Desai IME, Steeghs N, Beukema RJ et coll. The QT interval prolongation potential of anticancer and supportive drugs: a comprehensive overview. *Lancet Oncol* 2022;23(9):e406-15.

50. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Iliescu C, Lopez-Mattei JC. How to diagnose and manage QT prolongation in cancer patients. *JACC CardioOncol* 2021;3(1):145-9.

51. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc* 2020;95(6):1213-21.

52. Martin JA, Campbell A, Killip T, Kotz M, Krantz MJ, Kreek MJ et coll. QT interval screening in methadone maintenance treatment: report of a SAMHSA expert panel. *J Addict Dis* 2011;30(4):283-306.

53. Teva Canada Limitée. Monographie de produit : TRISENOX (trioxyde d'arsenic pour injection). [en ligne] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043134.PDF

54. Richardson DR, Parish PC, Tan X, Fabricio J, Andreini CL, Hicks CH et coll. Association of QTc formula with the clinical management of patients with cancer. *JAMA Oncol* 2022;8(11):1616-23.

55. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et coll. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43(41):4229-361.

56. Rischall ML, Smith SW, Friedman AB. Screening for QT prolongation in the emergency department: is There a better 'Rule of Thumb?'. *West J Emerg Med* 2020;21(2):226-32.

ANNEXE I – MESURE DE L'INTERVALLE QT¹⁵

PRÉAMBULE

Bien qu'il soit toujours préférable de mesurer le QT manuellement, la valeur indiquée sur l'ECG est généralement fiable en présence des conditions suivantes : rythme régulier avec fréquence cardiaque entre 60 à 100 bpm, QRS fin (< 100 ms) et fin de l'onde T bien définie.

ÉTAPES DE LA MESURE DE L'INTERVALLE QT

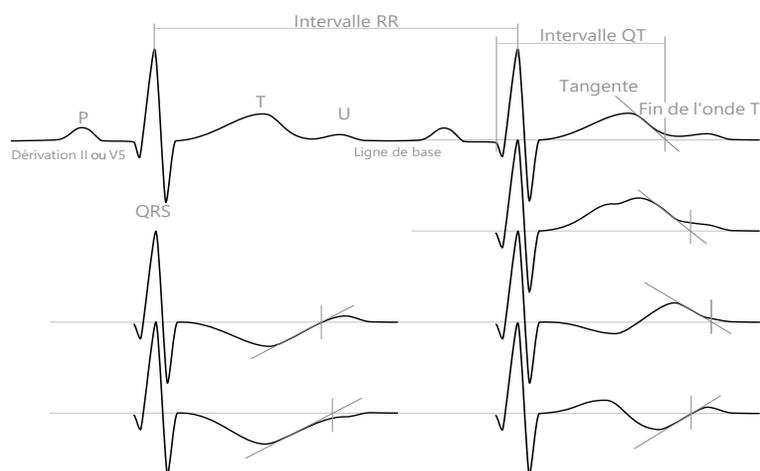
✓ ÉTAPE 1. CHOIX DE LA DÉRIVATION

- De préférence, utiliser l'intervalle QT le plus long habituellement mesuré au niveau V5 ou DII.
- Si la mesure est difficile, choisir plutôt les dérivations DI ou V6, sinon choisir la dérivation où la fin de l'onde T est la mieux définie.
- Éviter, si possible, la dérivation V2 ou V3 dont les ondes U sont généralement plus importantes et risqueraient de surestimer l'intervalle QT.

✓ ÉTAPE 2. MESURE À L'AIDE DE LA MÉTHODE DE LA TANGENTE

- Mesurer l'intervalle QT du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T (voir figure 2).
- Déterminer la ligne isoélectrique à l'aide du segment TP.
- Ne pas inclure l'onde U (si elle est présente) dans la mesure de l'intervalle QT.
- Déterminer la fin de l'onde T : trouver l'intersection entre la ligne de base et la tangente de la pente terminale de l'onde T (descendante si l'onde T positive, ascendante si l'onde T négative).
- Entrer la valeur de l'intervalle QT mesuré et la valeur du RR précédent le complexe QRS dans le calculateur avec la formule appropriée : formule de Bazett ou formule de Fridericia.

Figure 2. Méthode de la tangente^a



^aAdapté avec autorisation de : Postema PG, Wilde AAM. The measurement of the QT interval. Curr Cardiol Rev 2014;10(3):28794¹⁵

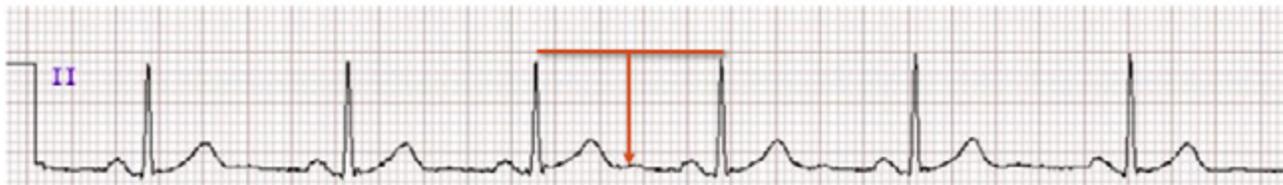
✓ ÉTAPE 3. CHOIX DE LA FORMULE DE CORRECTION

- L'intervalle QT raccourcit avec l'augmentation de la fréquence cardiaque. Il est important d'utiliser l'intervalle QT corrigé (QTc) lors de l'analyse. L'intervalle QTc permet d'estimer la valeur qu'aurait l'intervalle QT si la fréquence cardiaque était de 60 bpm.
- La majorité des appareils font la correction avec la formule de Bazett (QTcB). La valeur obtenue est fiable pour les fréquences cardiaques entre 60 à 100 bpm.
- Chez le **patient tachycarde** (FC > 100 bpm), la formule de Bazett surestime l'intervalle QTc. Il est donc préférable d'utiliser la formule de correction de Fridericia (QTcF).
- Chez le **patient bradycarde** (FC < 60 bpm), la formule de Bazett sous-estime l'intervalle QTc, la vraie valeur se trouvant quelque part entre l'intervalle QT mesuré et celui corrigé par la formule de Bazett (pas de formule spécifique recommandée dans cette situation).
- Pour les **patients atteints d'un cancer** en traitement actif, la formule de Fridericia est recommandée peu importe la fréquence cardiaque^{54,55}.
- D'autres formules de correction (p. ex. : Framingham et Hodges) sont décrites dans la littérature, mais elles sont peu utilisées en pratique.
- Plusieurs applications ou calculateurs en ligne permettent de corriger l'intervalle QT à l'aide des différentes formules (p. ex. : <https://www.mdcalc.com/>, www.qtcalculator.org).

AUTRE FAÇON DE FAIRE : VÉRIFICATION À L'AIDE DE LA RÈGLE DU DEMI-INTERVALLE RR

- Cette règle rapide consiste à vérifier si l'intervalle QT mesuré est inférieur au demi de l'intervalle RR, c'est-à-dire si l'onde T prend fin avant la moitié de l'intervalle entre 2 complexes QRS consécutifs (voir figure 3).
- Cette règle permet d'exclure la présence d'un intervalle QTc \geq 500 ms et est applicable uniquement lorsque la fréquence cardiaque est supérieure à 60 bpm⁵⁶.
- Il est important de noter qu'à l'inverse, un QT supérieur à la demie du RR n'indique pas nécessairement un intervalle QTc allongé, particulièrement si la fréquence cardiaque est rapide. Il est alors important de le mesurer manuellement pour le valider.

Figure 3. Exemple d'un intervalle QT inférieur à la demie de l'intervalle RR



SITUATIONS PARTICULIÈRES

MESURE EN PRÉSENCE D'UN RYTHME IRRÉGULIER (P. EX. : FIBRILLATION AURICULAIRE)

- La mesure manuelle est fastidieuse en présence d'un rythme irrégulier.
- Calculer l'intervalle QTc moyen sur plusieurs battements. Chaque intervalle QT doit être corrigé en fonction de l'intervalle RR précédent.
- La formule de Bazett surestime l'intervalle QTc en cas de fibrillation auriculaire.
- La formule de Friderica (en utilisant la dérivation D2) montre la meilleure corrélation entre l'intervalle QTc en cas de fibrillation auriculaire et en cas de rythme sinusal.
- De façon générale, la mesure adéquate du QT/QTc est très limitée en cas de fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide (FC > 100 bpm).

MESURE EN PRÉSENCE D'UN COMPLEXE QRS ÉLARGI (P. EX. : RYTHME VENTRICULAIRE ÉLECTRO-ENTRAÎNÉ OU BLOC DE BRANCHE)

- En présence d'un complexe QRS élargi (> 120 ms), l'intervalle QT peut être allongé sans altération dans la durée de la repolarisation. C'est une cause fréquente de surestimation de l'intervalle QT et QTc.
- Pour les complexes QRS élargis provoqués par un bloc de branche gauche, plusieurs petites études, publiées au cours des dernières années, ont utilisé différentes approches pour estimer l'intervalle QTc. Une approche simple est la formule de Bogossian. Elle consiste à retrancher de l'intervalle QT la moitié du complexe QRS ($QT_{ajusté} = QT - \frac{1}{2} QRS$).
- Pour l'instant, il n'existe aucune formule validée pour estimer l'intervalle QT chez les patients ayant un complexe QRS élargi causé par un bloc de branche droit, un trouble de conduction intraventriculaire non spécifique ou un rythme ventriculaire électro-entraîné.
- Une fois l'intervalle QT ajusté pour le complexe QRS élargi, la correction pour la fréquence cardiaque peut être faite avec la formule appropriée (formule de Bazett ou de Fridericia).

ANNEXE II – ANALYSE D'UN CAS AU MOYEN DE L'OUTIL D'AIDE À LA DÉCISION CLINIQUE DU RPE EN CARDIOLOGIE

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

- Dame de 72 ans hospitalisée avec un diagnostic de pneumonie nosocomiale et une nouvelle ordonnance de lévofloxacine 750 mg PO toutes les 24 heures.
- Poids : 63 kg.
- Dosages pertinents : K⁺ = 3,4 µmol/L; Mg⁺ et Ca²⁺ non disponibles; créatinine sérique = 89 µmol/L (CICr estimée à 50 mL/min).
- Antécédents : AVC ancien, dépression majeure, hypertension artérielle, fraction d'éjection normale (FEVG), ECG récent avec QTcB à 430 ms (QT = 372 ms et FC = 80 bpm).
- Médicaments actifs : citalopram 20 mg PO une fois par jour, amitriptyline 10 mg PO une fois par jour, mirabégron 50 mg PO une fois par jour, aspirine 80 mg PO une fois par jour, atorvastatine 20 mg PO une fois par jour, périmodril-indapamide 4 mg-2,5 mg PO une fois par jour.

ANALYSE

- Selon l'algorithme décisionnel (*voir figure 1*), la patiente présente un intervalle QTc inférieur à 450 ms, mais a également au moins 4 facteurs de risque :
 - hypokaliémie (**un facteur majeur**);
 - prise de citalopram, 1^{er} médicament de la catégorie « Risque connu » (**un facteur majeur**);
 - nouvelle prescription de lévofloxacine, 2^e médicament de la catégorie « Risque connu » (**un facteur majeur**);
 - femme > 65 ans (**deux facteurs mineurs = un facteur majeur**);
 - Elle prend également des médicaments de la catégorie « Risque possible » (mirabégron) ou « Risque conditionnel » (indapamide et amitriptyline) qui ne sont pas comptabilisés en raison de la présence de deux médicaments de la catégorie « Risque connu ».

PLAN

- Une évaluation et une correction des facteurs de risque modifiables sont effectuées, plus précisément une correction de l'hypokaliémie et un contrôle du magnésium et du calcium sériques pour un ajustement, au besoin.
- À la suite de la correction des facteurs de risque modifiables, la patiente présente **3 facteurs de risque majeurs** (*moins que 4*) et peut donc commencer la lévofloxacine par voie orale sans aucune autre intervention requise de la part du pharmacien.



**Association des pharmaciens des
établissements de santé du Québec**

4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
info@apesquebec.org
apesquebec.org

 **A.P.E.S.**