

Point de vigilance : Faire face à une association torsadogène contre-indiquée très fréquente



Patient de 92 ans, 52kg hospitalisé en cardiologie pour décompensation cardiaque gauche

- Principaux antécédents :
 - Cardiaques** : Fibrillation atriale, rétrécissement valvulaire aortique, cardiopathie ischémique sténosée, insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG 30-35%)
 - Rénaux** : Insuffisance rénale chronique (créatininémie de base à 130µmol/l)
- Son traitement habituel comprend :
 - Apixaban (Eliquis®) 2,5mg/12h**
 - Amiodarone (Cardarone®) 200mg le matin**
 - Aspirine (Kardégic®) 75mg le matin et soir**
 - Bisoprolol (Cardensiel®) 5mg matin et soir**
 - Ramipril (Triatec®) 2,5mg matin et soir**
 - Furosémide (Lasilix®) 40mg le matin**
- Lors de l'hospitalisation, mise en place d'un traitement déplétif par **Furosémide IVSE à 500mg/24h**
- Patient anxieux manifestant des difficultés d'endormissement motivant une prescription d'hydroxyzine 25mg

CAS CLINIQUE

- Biologie à l'entrée :
 - Créatininémie 131µmol/L (CKD-EPI corrigé 36ml/min)
 - Kaliémie 3,2mmol/L
 - Natrémie 139mmol/L
 - NT Pro-BNP 20771ng/L

LES BONS REFLEXES

- Repérer l'association contre-indiquée amiodarone/hydroxyzine**
- Association torsadogène du fait de l'effet conjugué des deux médicaments**
 - Amiodarone** : Pro-arythmogène, bradycardisant
 - Hydroxyzine** : Allongement de l'intervalle QT, effet pro-arythmogène
- Facteurs favorisants**
 - Age
 - Hypokaliémie
 - Traitement déplétif par furosémide forte dose : pourvoyeur d'hypokaliémie
 - Prescription de bisoprolol à dose maximale recommandée --> Risque de bradycardie
 - Insuffisance cardiaque
 - Insuffisance rénale
- S'assurer de l'indication réelle de l'hydroxyzine --> Réévaluation de l'ordonnance**
- Veiller à ne pas reconduire la prescription d'hydroxyzine en sortie d'hospitalisation**
- DETECTION DES PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS :**
 - [Contre-indication]** : Association de deux molécules torsadogènes
 - [Monitoring à suivre]** : Surveillances des facteurs favorisant l'allongement du QT et la torsade de pointe
 - [Absence thérapeutique pour indication médicale validée]** : Hypokaliémie à corriger
- INTERVENTION PHARMACEUTIQUE :**
 - [Substitution/échange]** : Proposition de substitution de l'hydroxyzine par zopiclone 3,75mg (demi-dose adaptée au sujet âgé) ou oxazépam 10mg durant l'hospitalisation, après réévaluation du besoin réel
 - [Suivi thérapeutique]** : Surveillance ECG, fréquence cardiaque, kaliémie et magnésémie
 - [Ajout d'une prescription nouvelle]** : Traitement supplétif par potassium (notamment Diffu-K®)

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PROPOSITION D'OPTIMISATION

- Devant l'interaction torsadogène, l'analyse du **profil du patient** et de la **clinique** est primordiale.

- La **torsade de pointe (TdP)** est un **trouble du rythme ventriculaire**, favorisé par une repolarisation ventriculaire tardive. Ce retard se traduit à l'ECG par un **allongement de l'intervalle QT** (QTc généralement >500msec).

- L'amiodarone représente un traitement anti-arythmique de choix pour réduire la fibrillation atriale, bien que pourvu d'effets pro-arythmogènes. La posologie d'attaque varie généralement entre **4 et 6 comprimés** en une prise pendant 24-48h. Le traitement d'entretien est habituellement de **200mg/jour**.

- A l'instauration d'une association de médicaments allongeant l'intervalle QT ou torsadogène, un ECG doit être demandé pour éliminer un syndrome du QT long, facteur de risque supplémentaire.

- L'ajout d'un médicament entraînant une association torsadogène contre-indiquée doit toujours se faire de manière éclairée, si aucune alternative n'existe.

- Le calcul de scores de risque validés peut compléter la sécurisation de la prise en charge : Scores de TISDALE ou de VANDAELE, de même que l'utilisation d'outils tels que CREDIBLEMED.

- Si l'indication de benzodiazépine est posée, privilégier les molécules à demi-vie courte ou intermédiaire (<20h).

- Limiter le recours à l'hydroxyzine, médicament potentiellement inapproprié chez la personne âgée.

POUR ALLER PLUS LOIN

- Dans tous les cas, une surveillance des facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT doit être mise en oeuvre : kaliémie, contrôle ECG, fréquence cardiaque (la bradycardie est un facteur favorisant).
- Noter que l'arrêt de certains médicaments (notamment inducteurs enzymatiques) peut constituer un risque favorisant les TdP, de même que l'arrêt du tabac (inducteur enzymatique). Ceci s'explique par l'accumulation du médicament torsadogène qui n'est plus métabolisé aussi efficacement.

- Rapport d'évaluation des médicaments antiarythmiques oraux, Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé, 2020
- ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal (2020) 00, 1-125
- Potentially inappropriate medications in the elderly : a French consensus panel list, M.-L. Laroche, J.-P. Charmes, L. Merle, Eur J Clin Pharmacol (2007) 63:725-731
- Thésaurus des interactions médicamenteuses, ANSM, version octobre 2020, consulté le 10/06/2021
- "Allongements de l'intervalle QT, torsades de pointes et morts subites d'origine médicamenteuse", La revue Prescrire, 2021; 41(452) : 428.1-10
- "Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients", Tisdale JE et al., Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013 Jul;6(4):479-87
- "Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study.", Vandaele et al., Int J Clin Pharm. 2017 Apr;39(2):424-432(6)
- Site internet : www.crediblemeds.org (consulté le 15/12/2021)
- "REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria." Valnet-Rabier MB et al., Eur J Clin Pharmacol. 2021 Nov;77(11):1713-1724
- "Hydroxyzine : trop d'effets indésirables cardiaques mortels", La revue Prescrire 2015; 35(385) : 819
- "Arrêt du tabac : surdose de certains médicaments", La revue Prescrire 2020; 40(445) : 830-832

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES