

# TORSADE DE POINTE SUR INTERACTION MÉDICAMENTEUSE ENTRE SOTALOL ET CIPROFLOXACINE

DEVAUX F (1), FILLET M (2), KRZESINSKI F (3)

**RÉSUMÉ :** Le sotalol est un bêta-bloquant utilisé principalement comme anti-arythmique de classe 3. La ciprofloxacine est un antibiotique de la classe des fluoroquinolones, actif sur les germes Gram négatif. Ces deux médicaments présentent, comme effet secondaire commun, le fait d'augmenter l'espace QT avec un risque de torsade de pointe. Si on y ajoute les autres facteurs de risque d'un allongement de QT que sont notamment l'âge, le sexe féminin, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle et les troubles ioniques, le risque de torsade de pointe est encore majoré. Comme un QT long ne s'accompagne pas de symptômes, seul l'électrocardiogramme permet d'établir le diagnostic. Il n'est néanmoins pas rare qu'une torsade de pointe le révèle. Nous rapportons ici un cas dont le QT long engendré par une association sotalol-ciprofloxacine s'est manifesté par une torsade de pointe chez une patiente âgée avec insuffisance rénale. Le traitement est le sulfate de magnésium par voie intraveineuse si les paramètres hémodynamiques restent bons. S'ils viennent à se dégrader, un choc électrique externe peut s'avérer nécessaire.

**MOTS-CLÉS :** *Torsade de pointe - QT long acquis - Ciprofloxacine - Sotalol - Mort subite - Fibrillation ventriculaire*

## TORSADE DE POINTE RESULTING FROM A DRUG INTERACTION BETWEEN SOTALOL AND CIPROFLOXACIN

**SUMMARY :** Sotalol is a bêta-blocker and class 3 anti-arrhythmic. Ciprofloxacin is a fluoroquinolone antibiotic used against Gram - germs. Both drugs have a common adverse effect : they increase QT interval with a risk of torsade de pointe. The risk increases even more if other risk factors are present such as old age, female gender, renal failure, high blood pressure and ionic disturbances. Because a long QT interval is not associated with symptoms, only an electrocardiogram can establish the diagnosis. However, it's not rare that a torsade de pointe will reveal it. We report a clinical case of a long QT interval due to the association of sotalol and ciprofloxacin, which led to a torsade de pointe. Intravenous magnesium sulphate is the recommended treatment if haemodynamic parameters are good. If not, an external electric shock may be needed.

**KEYWORDS :** *Torsade de pointe - Acquired long QT interval - Ciprofloxacin - Sotalol - Sudden cardiac death - Ventricular fibrillation*

## INTRODUCTION

Les interactions médicamenteuses sont un problème majeur fréquemment rencontré dans la pratique médicale (1, 2). La plupart du temps, elles auront comme effet de diminuer ou d'augmenter l'effet d'un médicament, mais dans certains cas, elles peuvent provoquer une manifestation indésirable. Parfois, les conséquences seront minimales, parfois, elles seront beaucoup plus graves (3, 4). La torsade de pointe (TdP) est due à un allongement de l'espace QT. C'est un exemple où la conséquence de l'interaction médicamenteuse peut se révéler redoutable (5, 6). Le plus souvent, la TdP est spontanément résolutive, mais si elle dure trop longtemps, elle peut se compliquer d'une fibrillation ventriculaire (5, 7).

Les fluoroquinolones ont comme effet secondaire, notamment, d'augmenter l'espace QT (3, 4). Si cet effet n'est pas majeur, surtout pour la ciprofloxacine, il peut toutefois se majorer en

présence d'un autre médicament qui, lui aussi, exerce le même effet (4, 8-11). Les personnes âgées ont souvent un lourd traitement chronique et les interactions n'en sont donc que plus fréquentes et sévères.

Nous exposons ici le cas d'une patiente âgée de 84 ans qui a présenté une torsade de pointe liée à l'interaction médicamenteuse entre le sotalol, un bêta-bloquant avec des propriétés arythmiques de classe 3, connu pour augmenter l'espace QT, et la ciprofloxacine, prescrite dans le cadre d'une pyélonéphrite obstructive.

## PRÉSENTATION DU CAS

Madame D est arrivée aux urgences au jour 0 (J0) pour douleur lombaire gauche sous forme de crise colliquative. A l'examen clinique, on note une pression artérielle à 170/73 mmHg, un point costo-musculaire gauche positif et une apyrexie. Elle n'a pas de plainte urinaire. Une biologie sanguine et un sédiment urinaire sont réalisés et mettent en évidence une insuffisance rénale chronique (IRC) (créatinine à 1,7 mg/dl, stable depuis plusieurs mois), l'absence de syndrome inflammatoire et une leucocyturie modérée. Un uro-scanner objective une lithiase de 6 mm enclavée au niveau du haut uretère gauche, avec hydronéphrose secondaire. Le diagnostic de colique néphrétique non compli-

(1) Étudiant en Master 3, Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.

(2) Urologue, Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Cardiologue, Service de Cardiologie, CHR Huy, Belgique.

quée est établi. Dans ses antécédents, on retient une IRC, une hypertension artérielle, de la fibrillation auriculaire (FA) qui s'est compliquée d'un accident ischémique transitoire, et une maladie du sinus avec bradycardie qui a nécessité, il y a dix ans, la pose d'un pacemaker toujours en place actuellement. Elle n'a ni assuétude ni allergie. Elle est traitée par du sotalol 160 mg deux fois par jour.

A l'hôpital, la patiente se verra prescrire un antispasmodique (bromure de butylhyoscine), un anti-inflammatoire (kétoralac) et des antalgiques (paracétamol et tramadol). De la ciprofloxacine est également prescrite à raison de 500 mg deux fois par jour sur base du sédiment urinaire pathologique (leucocyturie). La patiente est rapidement soulagée et est hospitalisée en urologie pour surveillance.

Au J2, la lithiase se complique d'une pyélonéphrite obstructive. La patiente va alors bénéficier d'un drainage rénal gauche par la pose d'une sonde double J. La ciprofloxacine, 500 mg *per os* deux fois par jour, est maintenue.

Au J4, la patiente fait un arrêt cardiaque brutal. L'interrogation du pacemaker a permis de diagnostiquer une TdP résolue par une cardioversion électrique et une réanimation cardio-pulmonaire. Un retour en rythme sinusal est rétabli.

L'interaction médicamenteuse entre le sotalol et la ciprofloxacine est retenue après avoir exclu les autres causes de TdP. Par la suite, le sotalol sera remplacé par le bisoprolol, un autre bêta-bloquant qui n'augmente pas l'espace QT, et la ciprofloxacine par l'amoxicilline-acide clavulanique.

## DISCUSSION

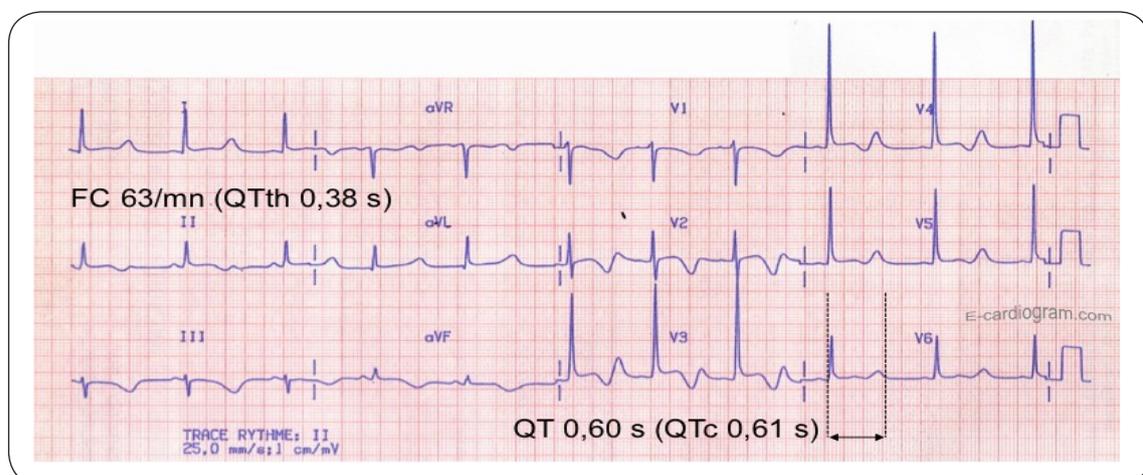
### LE QT LONG ET LA TORSADE DE POINTE

#### DÉFINITION ET CARACTÉRISTIQUES À L'ÉLECTROCARDIOGRAMME

Le QT long est une augmentation du temps de repolarisation ventriculaire qui se caractérise à l'électrocardiogramme (ECG) par un intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) supérieur à 450 msec chez l'homme et 460 msec chez la femme selon la formule de Bazett (7, 12) (Figure 1). Il résulte d'une dysfonction des canaux ioniques au sein du myocarde. Il peut être congénital ou acquis. La forme congénitale est constituée de plusieurs syndromes différents, tous dus à la mutation d'un ou de plusieurs gènes codant pour une protéine faisant partie des canaux ioniques cardiaques (13). Pour ce qui concerne la forme acquise, ce n'est pas une pathologie en tant que telle, mais plutôt un facteur de risque important pour la TdP ou, dans une moindre mesure, pour la fibrillation ventriculaire (FV). Ce risque est dépendant, la plupart du temps, de la durée de l'intervalle QT. On considère qu'au-delà de 500 msec, le risque de développer une TdP devient significatif (6, 7, 12).

La TdP est une arythmie ventriculaire faisant partie de la catégorie des tachycardies ventriculaires. Elle se caractérise à l'ECG 12 dérivations par des complexes QRS larges, supérieurs à 120 msec, et rapides, avec une fréquence d'environ 160 à 240 complexes par minute. Typiquement, l'amplitude de l'onde électrique varie au cours du temps, de façon irrégulière, comme une sorte de torsion autour de la ligne iso-élec-

Figure 1. Exemple d'un ECG avec QT long (selon référence 15).



**Figure 2.** Exemple d'un électrocardiogramme avec torsade de pointe (selon référence 15).  
**NB :** Remarquons que les deux premiers épisodes de torsade de pointe sont précédés d'une extrasystole ventriculaire, comme c'est souvent le cas.



trique (Figure 2). Très fréquemment, on observe une extrasystole ventriculaire (ESV) précédant le début de la TdP, comme facteur déclenchant. La complication la plus redoutable est le passage en FV (5, 6, 12).

### EPIDÉMIOLOGIE

Dans une étude réalisée à Pittsburg en 2008, 35 % des patients admis aux urgences présentaient un QTc supérieur à 450 msec (14). Dans une étude réalisée en Hollande en 2006, sur 140 cas d'arrêt cardiaque sur TdP, 42 patients avaient des traitements non antiarythmiques qui augmentent l'espace QT, comme c'est le cas de notre patiente pour la ciprofloxacine, et 13 patients avaient des médicaments anti-arythmiques qui augmentent le QT tel le sotalol (15).

### FACTEURS DE RISQUE

Pour la TdP, les facteurs de risque sont les ESV et l'allongement de l'espace QT, qu'il soit congénital ou acquis. Les facteurs favorisants du QT long acquis sont l'âge avancé (au-delà de 65 ans), le sexe féminin, la bradycardie, l'hypertension artérielle, l'hypomagnésémie, l'hypokaliémie, l'insuffisance rénale et la prise de médicaments augmentant le QT (Tableau I). Les fluoroquinolones et le sotalol en font partie. Notre patiente présente presque tous les facteurs de risque décrits, mis à part les troubles ioniques (3, 5, 7).

Il est à noter que certains médicaments augmentant l'espace QT de façon importante ne sont pas nécessairement associés à un risque élevé de TdP (exemple : l'amiodarone) et l'inverse est

**Tableau I.** Liste non exhaustive des médicaments allongeant le QT par famille (selon référence 3).

Famille	Exemples de principes actifs
Agoniste 5HT3	Ondansétron
Anesthésique intra-veineux	Propofol
Anti-arythmiques	<i>Amiodarone</i> Cibenzoline Flécaïnide Sotalol
Antidépresseurs	Citalopram
Antipsychotiques	Dropéridol Halopéridol Sulpiride
Dérivés azolés	Fluconazole <i>Itraconazole</i>
Diurétique de l'anse	Furosémide
Gastroprokinétique	Dompéridone
Inhibiteurs de protéine kinase	Bosutinib Ceritinib <i>Sunitinib</i>
Inhibiteurs de protéases virales	<i>Atazanavir</i> <i>Ritonavir combiné avec lopinavir</i> <i>Ritonavir combiné avec saquinavir</i>
Macrolides	Azithromycine Erythromycine
Opioïde	Méthadone
Quinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine

NB: Les principes actifs écrits en italiques augmentent bien le QT mais le risque d'engendrer une torsade de pointe est très faible, ou seulement potentiel.

possible aussi. L'hypocalcémie peut éventuellement être retenue comme facteur de risque mais, bien qu'augmentant l'espace QT, elle n'est pas souvent associée à une TdP (3-5, 7, 16).

## DIAGNOSTIC

Comme le QT long est asymptomatique, il est impossible de le mettre en évidence sur base d'une anamnèse et d'un examen clinique. Le plus souvent, il est diagnostiqué lorsque survient une TdP ou fortuitement sur un ECG. Il peut néanmoins être suspecté en regardant la liste des médicaments si elle est constituée de plusieurs drogues allongeant l'espace QT. Il est parfois difficile d'établir formellement qu'il s'agit d'un QT long car selon les dérivations, on peut parfois être induit en erreur. C'est pourquoi il est conseillé de se baser sur les dérivations V2 et V3, là où le QT est, en général, le plus long. Pour évaluer le plus objectivement possible la durée du QT, on utilise la formule de Bazget qui calcule le QTc :  $\text{intervalle QT} / \text{intervalle RR} - 2$  (6, 7, 12).

## COMPLICATIONS

La complication d'un QT long est, bien évidemment, la TdP comme décrit plus haut, mais elle-même peut se compliquer d'une FV. Heureusement, la TdP est le plus souvent réversible, se marquant par de simples palpitations, des vertiges ou encore une perte de connaissance brève. Par contre, la FV ne revient spontanément à un rythme normal que très rarement et s'avère donc le plus souvent fatale en l'absence de cardioversion électrique rapide (5, 7).

## TRAITEMENT

Le premier traitement du QT long, s'il a été diagnostiqué avant la survenue d'une TdP, est de chercher les causes médicamenteuses et de les supprimer ou de les modifier. Il faut aussi corriger les troubles ioniques s'il y en a (3-5, 7). En l'absence de facteurs de risque, il faut envisager une recherche génétique visant à diagnostiquer un éventuel syndrome du QT long congénital (13). Pour des valeurs élevées de QTc (il n'y pas encore de seuil établi), il est conseillé d'hospitaliser le patient avec monitoring jusqu'à la normalisation (7). En cas de TdP, le premier traitement est l'administration de 2 g de sulfate de magnésium en intraveineux en 1 à 2 minutes, sans autre traitement si le patient est stable hémodynamiquement. Si ce n'est pas le

cas, il faut envisager un choc électrique externe (CEE) (sous sédation si le patient est conscient) (5, 7).

## INTERACTION MÉDICAMENTEUSE ENTRE LE SOTALOL ET LA CIPROFLOXACINE

### DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE CHEZ LA PATIENTE

Les réanimateurs se sont longuement demandés pourquoi Madame D avait eu un arrêt cardiaque sans cause apparente : sa biologie ne montrait aucun trouble ionique malgré son IRC, son échographie cardiaque était normale, sa radiographie du thorax aussi. Son pacemaker fonctionne depuis 10 ans et a été vérifié par holter de fréquence le premier jour d'admission aux soins intensifs. De plus, son dysfonctionnement n'aurait pas donné de TdP, mais simplement une récurrence de sa bradycardie (17). Aucune dysthyroïdie n'a été mise en évidence. Dans le cas d'une hyperthyroïdie, on aurait plutôt une tachycardie sinusale, voire une FA (18). A l'inverse, si elle était en hypothyroïdie, elle aurait pu avoir un QT allongé, mais ce cas de figure n'est que rarement associé à une TdP, à l'instar d'hypocalcémie comme décrit plus haut (18).

La piste médicamenteuse a alors été évoquée. En effet, le sotalol est arythmogène à lui seul, tout comme le sont les quinolones. Ces deux médicaments augmentent le QT et, combinés, l'effet est majoré. De plus, tous deux sont éliminés par voie rénale. Il est donc probable qu'il y ait eu une accumulation à cause de l'IRC de la patiente. Par cette interaction médicamenteuse, le QT s'est dramatiquement allongé et la TdP est survenue (3, 4, 9, 11, 16, 19-21).

### SOTALOL

Le sotalol est un bêta-bloquant utilisé principalement comme anti-arythmique. Faisant partie de la classe 3 des anti-arythmiques, il retarde la repolarisation des cellules conductrices cardiaques et augmente la période réfractaire effective. Ses indications principales sont la FA et les arythmies ventriculaires graves. Il a pour objectif de remettre un rythme sinusal normal. Il n'est pas utilisé comme les autres bêta-bloquants dans le cadre, par exemple, d'une hypertension artérielle ou d'un angor en raison de ses propriétés arythmogènes, à moins qu'il ne soit prescrit pour une indication anti-arythmique spécifique. Son effet secondaire principal est l'allongement de l'espace QT (3, 16, 19, 21). On estime que le taux de TdP en présence de ce médicament est de 2 à 3 % (16).

## CIPROFLOXACINE

La ciprofloxacine est un antibiotique de la classe des fluoroquinolones de deuxième génération. Ce sont des antibiotiques bactéricides qui sont actifs sur les bactéries Gram négatif, les germes intracellulaires et un peu moins sur les Gram positif. Ils ont de nombreux effets secondaires dont l'allongement du QT, mais dans une moindre mesure que le sotalol. La posologie doit être adaptée à la fonction rénale puisque l'élimination est urinaire. Etant donné la large prépondérance des germes Gram négatif au niveau du tractus urinaire, les fluoroquinolones sont très utilisées en urologie (3, 4, 8, 10).

### INTERACTION SOTALOL - CIPROFLOXACINE

Une étude réalisée en 2015 en Italie sur des sujets sains objective l'allongement de l'espace QT avec chacun de ces deux médicaments (20). Il en ressort qu'à la suite d'une prise de sotalol de 320 mg (soit la dose de notre patiente), on constate que le QTc augmente de plus de 65 msec 2h00 environ après injection, passant de 379 msec à 447 msec. L'étude a été réalisée avec de la moxifloxacine qui est également une fluoroquinolone mais de 4<sup>ème</sup> génération; il est à noter, cependant, que la moxifloxacine a de bien plus grandes propriétés pro-arythmogènes que la ciprofloxacine (4, 10, 11, 20). Avec un QT de base de 404 msec, à la suite de l'injection de 400 mg, 5 heures après, le plus long QT enregistré donne 427 msec ce qui nous fait un gain de 23 msec. La ciprofloxacine est bien en-dessous de cette valeur. Elle est, en effet, l'une des moins arythmogènes parmi les quinolones de deuxième génération. Ceci nous montre que le sotalol est bien plus arythmogène que ne l'est la quinolone, mais qu'ils le sont bien tous les deux, avec un effet cumulatif possible (3, 11, 16, 19).

On comprend dès lors que les deux médicaments pris séparément n'auront que peu de chance d'engendrer une TdP, surtout la ciprofloxacine. Mais ensemble, le risque d'atteindre une TdP est majoré. D'autant plus chez les personnes à risque, comme c'est le cas de notre patiente âgée et insuffisante rénale. Il n'y a pas d'étude qui démontre avec précision l'allongement du QT en présence de sotalol et de ciprofloxacine, mais des cas épisodiques ont été décrits (14, 20). Il est, par contre, bien démontré que l'association de plusieurs médicaments augmentant le QT est à risque de créer une TdP (3, 15).

## PAR QUOI REMPLACER CES MÉDICAMENTS ?

Comme cité plus haut, il convient de les remplacer par d'autres médicaments qui n'induisent pas d'allongement de l'espace QT (7, 19). Dans notre cas, la patiente présente une FA et une pyélonéphrite. La fibrillation auriculaire peut se traiter de deux manières différentes : soit on diminue la réponse ventriculaire, soit on rétablit un rythme sinusal. Dans la première approche, on peut instaurer un bêta-bloquant classique ou un inhibiteur des canaux calciques non-dihydropyridine (de type vérapamil). C'est la première solution qui a été choisie ici, avec la prescription de bisoprolol. Si on voulait, malgré tout, maintenir le rythme sinusal, l'amiodarone peut remplacer le sotalol car elle n'induit que très rarement une TdP (3, 16, 17).

Pour la pyélonéphrite, les recommandations actuelles préconisent comme alternative soit une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, soit de l'amoxicilline-acide clavulanique (4). C'est cette dernière proposition qui fut choisie, notamment pour la facilité de sa voie d'administration orale.

## CONCLUSION

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques largement prescrits, notamment en cas d'infections urinaires compliquées. Ces médicaments peuvent allonger l'espace QT, certes de façon le plus souvent minime. Cependant, s'ils sont associés à un autre médicament qui a le même effet secondaire, comme par exemple le sotalol, et si le patient possède un terrain favorable, le risque de TdP n'est pas à négliger. Celle-ci est une conséquence redoutable, bien que souvent spontanément résolutive, et peut se compliquer d'une fibrillation ventriculaire potentiellement mortelle. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse de sulfate de magnésium et, si les conditions hémodynamiques se dégradent, un choc électrique externe peut s'imposer.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 471-482.
2. Min JS, Bae SK.— Prediction of drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Arch Pharm Res*, 2017, **40**, 1356-1379.

3. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP).— *Répertoire commenté des médicaments*. Editions Christians T., 2018.
4. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al.— *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2018*. Sanford Guide, 2018.
5. Collège National des Enseignants de Cardiologie, editors.— *Les référentiels des collèges, Cardiologie*. 2<sup>ème</sup> Edition. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2015.
6. Hampton JR.— *L'ECG facile*. 2<sup>ème</sup> Edition française. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2015.
7. Zürcher JP, Waeber G, Schlaepfer J, Pasquier M.— Le QT long acquis. *Rev Med Suisse*, 2013, **9**, 1538-1542.
8. Yongil C, Hyun Soo P.— Association of oral ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and moxifloxacin with the risk of serious ventricular arrhythmia: a nationwide cohort study in Korea. *BMJ*, 2018, **8**, e020974.
9. Khan I, Ismail M, Haider I.— High prevalence of the risk factors for QT interval prolongation and associated drug–drug interactions in coronary care units. *Postgrad Med*, 2018, **130**, 660-665.
10. Inghammar M, Svanström H, Melbye M, et al.— Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *BMJ*, 2016, **352**, i843.
11. Patmore L, Fraser S, Mair D, Templeton A.— Effects of sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on cardiac action potential duration. *Eur J Pharmacol*, 2000, **406**, 449-452.
12. Taboulet P.— ECG de A à Z. En ligne: <http://e-cardiogram.com>, dernière consultation le 9 décembre 2018.
13. Tester DJ, Ackerman MJ.— Genetics of long QT syndrome. *Methodist Debaakey Cardiovasc J*, 2014, **10**, 29-33.
14. Seftchick MW, Adler PH, Hsieh M, et al.— The prevalence and factors associated with QTc prolongation among emergency department patients. *Ann Emerg Med*, 2009, **54**, 763-768.
15. De Bruin ML, Langendijk PNJ, Koopmans RP, et al.— In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, **62**, 216-223.
16. Altmann D, Eggmann U.— Medikamentös induzierte Verlängerung des QT-Intervalls. *Wien Klin Wochenschr*, 2008, **120**, 128.
17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.— 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 2893-2962
18. Klein I, Danzi S.— Cardiovascular Involvement in general medical conditions, thyroid disease and the heart. *Circulation*, 2007, **116**, 1725-1735.
19. Kpaeyeh JA, Wharton JM.— Sotalol. *Card Electrophysiol Clin*, 2016, **8**, 437-452.
20. Keivanidou A, Amaoutoglou C, Krommydas A et al.— Ciprofloxacin induced acquired long QT syndrome in a patient under class III antiarrhythmic therapy. *Cardiol J*, 2009, **16**, 172-174.
21. Rivolta MW, Mainardi LT, Sassi R.— Quantification of ventricular repolarization heterogeneity during moxifloxacin or sotalol administration using. *Physiol Meas*, 2015, **36**, 803-811.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Krzesinski F, Service de Cardiologie, CHR Huy, Belgique.

Email : francois.krzesinski@gmail.com