



**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET**  
**DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Thèse d'exercice**

En vue de l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

**THEME**

# **Survenue de torsades de pointes suite à une antibiothérapie : revue systématique**

**Session : Juillet 2023**

**Présenté par :**

- **BOUIDARENE Ahmed**
- **DJAOUTI Abderrahmane**
- **MEKDAD Nabil**

**Encadré par : BAGHLI Nacera maître assistante en pharmacologie pharmaceutique**

**Devant le jury:**

<b>Président</b>	<b>DrS.DJELLOULI</b>	Maitre-assistant en pharmacologie pharmaceutique
<b>Examinatrice</b>	<b>Dr A. BRIKI</b>	Maitre assistante en pharmacologie pharmaceutique
<b>Examinatrice</b>	<b>Dr A. NAAMANI</b>	Maitre assistante en pharmacologie pharmaceutique



## **Remerciements**

Ce travail est le fruit d'un effort de plusieurs années de dur labeur

Nous remercions tout d'abord ALLAH le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de poursuivre nos études et mener à terme ce travail.

A notre chère promotrice, Dr. N. BAGHLI qui a accepté de nous encadrer et qui nous a assisté depuis le début, apporté son soutien et son aide incontestables. Merci de nous avoir guidé et d'avoir su répondre à nos interrogations et nos attentes quant à la réalisation de ce travail. Nous vous sommes reconnaissantes pour votre présence, votre écoute et votre disponibilité.

Un grand merci au Dr. S. DJELOULI qui a accepté de nous faire l'honneur de présider ce jury. Nous tenons à vous remercier pour le temps que vous consacrerez à lire et à corriger ce manuscrit.

Au Dr BRIKI et au Dr. NAAMANI qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir siéger dans ce jury et examiner notre travail. Nous vous sommes reconnaissantes pour l'attention que vous porterez à la lecture de ce modeste travail.

A Madame KOUADRIA Nacera pour sa disponibilité et son aide inestimable.

A nos familles, nos proches et amis qui ont été toujours là pour nous.

Un immense remerciement à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce travail par leurs connaissances et leur soutien

## Dédicaces

*A ma chère grand-mère : Chibane khira*

*A ma chère maman : Bouaroura souad*

*A mon cher père : Boudarene merzak*

*Qui ne m'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*A mes sœurs et mes frères : Imen, Amine, Benyoucef, Yasmine*

*A mes tantes : Zora, Nacera, Hayet, Fatiha, Lila*

*Qui m'ont encouragé durant tout le chemin de mes études pour arriver à réaliser mes espérances*

*A ma famille et mes proches*

*Qui m'ont donné de l'amour et de la vivacité durant tout mon parcours.*

*A tous mes amis*

*Qui m'ont toujours encouragé et aidé à qui je souhaite plus de succès.*

*Sans oublier mes trinôme Nabil et Abderrahmane pour leur soutien moral, leur patience et compréhension tout au long de ce projet.*

*Boudarene Ahmed*

*Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU De m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*Je tiens à dédier cet humble travail à :*

*A ma merveilleuse Mère Kheloui wahiba*

*Pour son grand amour et sa coopération durant ma vie Et à qui je tiens à offrir mon succès A qui je n'aurai pas pu être ici sans son soutien Et son encouragement et son sacrifice*

*A mon très cher père Mekdad sofiene*

*Qui m'a soutenu pendant toute mon parcours*

*A ma sœur : Mekdad Sara A mon frère : Mekdad amine Mahmoud*

*Qui m'encouragent durant tout le chemin de mes études pour arriver à réaliser mes espérances*

*A ma grande mère Houria, qu'elle était toujours à mes cotés*

*A ma grande famille qui ont cru en moi et m'ont soutenu dans les moments difficiles*

*A mes meilleurs amis:*

*Ahmed, Abderrahmane, Walid*

*Samir, Mouadh, Hamouda, Yacine, Hichem*

*A Tous mes amis d'enfance et du long parcours scolaire et universitaire.*

*Sans oublier mes trinôme Abderrahmane et Ahmed pour leur soutien moral, leur patience et compréhension tout au long de ce projet.*

*Mekdad Nabil*

*A ma chère maman : EL MOKREFI Rania*

*A mon cher père : Dr DJAOUTI Miloud*

*Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*A mon unique et chère sœur : DJAOUTI Marwa*

*Qui m'a encouragé durant tout le chemin de mes études pour arriver à réaliser mes espérances*

*A ma chère épouse : Dr LAGHROUR Halima Ghada*

*Pour ses soutiens moraux et ses conseils précieux qu'elle a consenti à mon égard.*

*A ma famille et mes proches*

*Qui m'ont donné de l'amour et de la vivacité durant tout mon parcours.*

*A tous mes amis*

*Qui m'ont toujours encouragé et aidé à qui je souhaite plus de succès.*

*Sans oublier mes trinôme Nabil et Ahmed pour leur soutien moral, leur patience et compréhension tout au long de ce projet.*

*Djaouti Abderrahmane*

## Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Table des matières .....	i
Liste des abréviations .....	v
Liste des figures .....	ix
Liste des tableaux .....	x
Introduction .....	1
Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques	
1. Historique .....	3
2. Définition des antibiotiques .....	3
3. Classification des antibiotiques.....	4
3.1. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane : on trouve les familles d'antibiotiques suivants : $\beta$ lactamines, glycopeptides et fosfomycine .....	6
3.1.1. Famille des $\beta$ lactamine.....	6
3.1.2. Glycopeptides et fosfomycine .....	11
3.2. Inhibiteurs de la synthèse des protéines .....	11
3.3. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires.....	14
3.4. Inhibiteurs des acides nucléiques .....	14
3.5. Inhibiteurs de la synthèse des folates .....	16
4. Résistance aux antibiotiques .....	17
4.1. Ampleur du problème .....	17
4.2 Causes de la résistance aux antibiotiques.....	17
4.3. Prévention et lutte contre l'antibiorésistance.....	18
4.4. Antibiogramme .....	19
5. Effets indésirables des antibiotiques.....	19
6. Surveillance du traitement par les antibiotiques.....	23
6.1. Surveillance de l'efficacité de traitement antibiotique.....	23
6.2. Adaptation du traitement .....	24
6.3. Durée de traitement.....	25

Chapitre II : Effets indésirables

1. Définitions .....	27
2. Quelques termes relatifs aux effets indésirables des médicaments et leur définition .....	27
3. Détection des effets indésirables : .....	28
3.1. Identification des cas .....	29
4. Classifications .....	29
4.1. Classification selon la fréquence .....	29
4.2. Classification selon la nature des EIM .....	30
4.3. Classification selon le mécanisme de survenue .....	30
4.4. Classification selon la gravité .....	31
4.5. Classification selon la prévisibilité .....	31
4.5.1. EIM attendus ou prévisibles .....	31
4.5.2. Effets indésirables inattendus ou imprévisibles .....	31
4.6. Classification selon l'évitabilité .....	32
4.7. Classification selon l'organe classe .....	32
5. Facteurs de risque .....	33
6. Conduite à tenir .....	33
7. Principes fondamentaux de la pharmacovigilance .....	33
7.1. Définition de la pharmacovigilance .....	33
7.2. Importance de la pharmacovigilance .....	34
7.3. Champs d'application de la pharmacovigilance .....	34
7.4. Objectifs de la pharmacovigilance .....	35
7.5. Sources de données en pharmacovigilance .....	35
7.5.1. Notification spontanée des effets indésirables médicamenteux .....	35
7.5.2. Etudes de pharmacovigilance .....	36
7.5.3. Types des études .....	37
7.5.3.1. Etudes non-expérimentales .....	37
Chapitre III : Torsades de pointes médicamenteuses (TdP)	
1. Torsades de pointes médicamenteuses (TdP) .....	43
1.1. Définition TdP .....	43
1.2. Mécanisme de TdP .....	43
1.2.1. Courant K <sup>+</sup> de redressement retardé (IKr) « <i>Delayed rectifier K<sup>+</sup> current</i> » .....	44
1.2.2. Structure des canaux hERG .....	45

1.2.3. Blocage des canaux hERG et TdP .....	45
1.3. Caractéristiques de TdP à l'électrocardiogramme .....	46
1.4. Relation entre TdP et syndrome du QT long .....	47
1.4.1. Allongement de l'intervalle QT .....	47
1.5. Facteurs de risque de TdP .....	48
1.6. Détection préalable de TdP .....	50
1.6.1. Évaluation non clinique du potentiel de retard de repolarisation ventriculaire (allongement de l'intervalle QT) par les médicaments .....	51
1.6.1.1. Stratégie de test non clinique .....	51
Partie pratique	
1. Objectifs de la thèse .....	58
2. Matériels .....	58
3. Méthode .....	58
3.1. Stratégie de recherche .....	58
3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	59
3.3. Sélection des études .....	59
3.4. Extraction des données .....	60
3.5. Synthèse des résultats .....	61
4. Résultats .....	62
4.1. Sélection des études .....	62
4.2. Caractéristiques des études sélectionnées .....	64
4.2.1. Répartition des publications incluent selon le type de l'étude .....	72
4.2.2. Répartition des publications incluent selon l'année de publication .....	73
4.3. Antibiotiques concernés .....	74
4.3.1. Macrolides .....	76
4.3.2. Fluoroquinolones .....	77
4.3.3. Répartition par risque. ....	78
4.4. Résultats pour chaque type d'étude .....	79
4.4.1. Résultats des études non expérimentales .....	79
4.4.1.1. Etude de cohorte .....	80
4.4.1.2. Bases de données .....	83
4.4.1.3. Revue systématique/Méta-analyse .....	85

4.4.1.4. Etudes cas-témoins .....	87
4.4.1.5. Etudes transversales .....	88
4.4.1.6. Questionnaire .....	88
4.4.2. Résultats des études expérimentales .....	89
4.4.2.1. Etudes cliniques .....	89
4.4.2.2. Etudes précliniques .....	91
4.4.3. Résultats des rapports de cas .....	95
4.4.3.1. Mesures TdP .....	97
4.4.3.2. Evolution.....	97
4.4.4. Résultats des articles de revue .....	97
4.4.4.1. Articles de revue sur le schéma de traitement de COVID-19 .....	98
4.4.4.2. Résultats des articles de revue sur les risques associés à l'utilisation de certains antibiotiques .....	98
5. Discussion .....	99
Conclusion .....	107
References bibliographies.....	I
Résumé .....	XVII
Abstract.....	XVII

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AFSSAPS</b>	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AINS</b>	Anti inflammatoire non stéroïdien
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ATU</b>	Autorisation temporaire d'utilisation
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>ARNt</b>	Acide ribonucléique de transfert
<b>CPOE</b>	Computerized physician order entry
<b>CRP</b>	C-reactive protein
<b>CRPVs</b>	Centres Régionaux de pharmacovigilance
<b>CVP</b>	Complexe ventriculaire prématuré
<b>CYP</b>	Cytochrome P450
<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>DHPS</b>	Dihydroptéroate synthétase
<b>ICH E14 et S7B</b>	E14/S7B DG Questions and Answers : Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential Discussion Group
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EF-G</b>	Facteur d'élongation G
<b>EIM</b>	Effets indésirables des médicaments
<b>EMR</b>	Electronic medical record
<b>FDR</b>	Facteur de risque
<b>H-1</b>	Récepteur de l'histamine
<b>hERG</b>	Human Ether-a-go-go-Related Gene
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases
<b>ICH</b>	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human
<b>ICU</b>	Intensive care units
<b>IKr</b>	The rapidly activating delayed rectifier potassium channel
<b>IKs</b>	The slowly activating delayed rectifier potassium channel
<b>IM</b>	Intra musculaire
<b>IV</b>	Intra veineuse

<b>KCNH2</b>	Potassium voltage-gated channel subfamily h member 2
<b>Kv</b>	Récepteurs K <sup>+</sup> voltage-dépendent
<b>L</b>	Litre
<b>MedDRA</b>	Medical dictionary for regulatory activities
<b>mEq</b>	Milliéquivalents
<b>MLS</b>	Macrolides- Lincosamides- Streptogramine
<b>MNI</b>	Mononucléose infectieuse
<b>MRSA</b>	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
<b>Ms</b>	Millisecondes
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PA</b>	Potentiel d'action
<b>PBS</b>	Pouvoir bactéricide du sérum
<b>Phe</b>	Phénylalanine
<b>PLP</b>	Protéines liant la pénicilline
<b>QRS</b>	Onde de dépolarisation des ventricules cardiaques
<b>QT</b>	Intervalle QT
<b>QTc</b>	Intervalle QT corrigé
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RTU</b>	Recommandation temporaire d'utilisation
<b>S7B</b>	The non-clinical evaluation of the potential for delayed
<b>SQTLc</b>	Syndrome du QT long congénital
<b>TdP</b>	Torsade de point
<b>Tyr</b>	Tyrosine
<b>UE</b>	Union européenne
<b>VO</b>	Voie orale
<b>WHO-ART</b>	Internationally standardized terminology of Adverse Drug Reaction Classification
<b>IAMs</b>	Interactions médicamenteuse
<b>EI</b>	Effet indésirable
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<b>SNDL</b>	Système National de Documentation en Ligne
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>ECG</b>	Électrocardiogramme

<b>COVID-19</b>	Coronavirus disease 19
<b>NR</b>	Non reporté
<b>IQR</b>	Intervalle interquartile
<b>QTp</b>	Intervalle QT prolongé
<b>CR</b>	Case report
<b>NA</b>	Non applicable
<b>Réf</b>	Références
<b>RS</b>	Revue systématique
<b>MA</b>	Méta-analyse
<b>AZM</b>	Azithromycine
<b>HCQ</b>	Hydroxychloroquine
<b>CQ</b>	Chloroquine
<b>QTc</b>	QT corrigé
<b>SCA</b>	Sudden cardiac arrest
<b>VA</b>	Ventricular arrhythmias
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>FAERS</b>	FDA Adverse Event Reporting System
<b>ROR</b>	Reporting odds ratio
<b>FPVD</b>	French national pharmacovigilance data base
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>JADER</b>	Japanese Adverse Drug Event Report
<b>VigiBase</b>	Base de données mondiale des rapports sur innocuité des cas individuels d'Organisation mondiale de la santé
<b>VT</b>	Tachycardie ventriculaire
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>LQTS</b>	Long QT syndrome
<b>VO</b>	Voie oral
<b>MOX</b>	Moxifloxacin
<b>IVRS</b>	Infection des voies respiratoires supérieures
<b>USPPI</b>	Urgence de santé publique de portée internationale
<b>IC50 Cmax</b>	La concentration inhibitrice semi-maximale du canal hERG
<b>ANSM</b>	L'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

<b>ASAT</b>	L'aspartate aminotransférase
<b>ALAT</b>	L'alanine aminotransférase
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>FA</b>	Fibrillation auriculaire
<b>JTpeak</b>	Le temps écoulé entre la fin du complexe QRS et le pic de l'onde T correspondant à une repolarisation précoce
<b>Tpe</b>	L'intervalle entre le pic et la fin de l'onde T est appelé
<b>HFQT</b>	High Frequency QT oscillations
<b>Mm</b>	Micromètre
<b>QTcF</b>	QT corrigée par la formule de Fridericia
<b>SARS-COV2</b>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

## Liste des figures

Figure N°1: Torsades de pointes (une torsion) à l'ECG .....	43
Figure N°2: (A) potentiel d'action myocardial et intervalle QT normal, (B) PA et intervalle QT prolongé .....	44
Figure N°3: Schéma représentatif de l'emplacement approximatif de Tyr652 et Phe656 (en étoile) dans la région des pores hERG .....	46
Figure N°4: à gauche ECG normal et à droite une TdP .....	46
Figure N° 5: Allongement de l'intervalle QT a l'ECG .....	47
Figure 6: Diagramme de flux PRISMA.....	63
Figure N° 7: Répartition des publications incluent selon le type de l'étude.....	72
Figure N° 8: Le nombre de publication par année de publication .....	73
Figure N° 9 : Répartition des antibiotiques par famille.....	75
Figure N° 10: Répartition des macrolides selon leur nombre d'apparition dans les études. ....	76
Figure N° 11: Répartition des fluoroquinolones selon leur nombre d'apparition dans les études.....	77
Figure N° 12: Répartition des antibiotiques étudiés selon le risque torsadogène .....	78
Figure N°13: Répartition des études non expérimentales selon le type de l'étude. RS : revue systématique, MA : méta-analyse. ....	79

## Liste des tableaux

Tableau N°1 : Béta-lactamine de groupe pénèmes et pénèmes actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité. ....	7
Tableau N°2 : Groupe de céphème actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité .....	9
Tableau N°3 : Groupe de carbapénèmes, oxapénème et monobactames actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité. ....	10
Tableau N° 4 : Famille de glycopeptides et fosfomycine actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité .....	11
Tableau N°5 : Famille aminosides, macrolides-Lincosamides-Streptogramine (MLS), tétracyclines, phénicolés, Oxazolidinones actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité.....	12
Tableau N° 6 : Familles de polymexines actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité.....	14
Tableau N°7 : Familles de quinolones, fluoroquinolones, rifamycines, nitrofurane, nitroimidazoles actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité .....	15
Tableau N°8 : Familles de sulfamides, 2-4-diaminoptéridine, association sulfamides-triméthoprimine actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité. ....	16
Tableau N°9Présentation des effets indésirables à doses thérapeutiques spécifiques aux principales classes d'antibiotiques. ....	21
Tableau 10 : Effets indésirables cardiaques et les principaux médicaments qui peuvent en être la cause .....	42
Tableau 11 : Facteurs de risque avec leurs scores pour les patients hospitalisés dans les unités de soins intensives et les patients hors unités de soins intensifs. ....	49
Tableau 12 : Les facteurs qui augmentent le risque de torsades de pointes. ....	50

Tableau N°13 : Liste des médicaments retirés du marché américaine et d'autres marchés à la suite de décès associés au TdP.....	53
Tableau N°14 : Médicaments de la classe des antibiotiques et des Antiarythmique qui ont un risque connu de TdP .....	55
Tableau 15 : Caractéristiques détaillées des études incluses dans la revue systématisée.....	64
Tableau N° 16 : Les différents antibiotiques étudiés avec leur nombre d'apparition. ....	74
Tableau N° 17 : Résultats des études de cohorte portant sur le schéma de traitement de COVID-19.....	80
Tableau N° 18 : Résultats des études de cohorte non liée au COVID-19. ....	82
Tableau N°19 : Résultats des études qui analysent une base de données.....	83
Tableau N°20 : Résultats des revues systématiques et méta-analyses. ....	85
Tableau N°21 : Résultats des études cas-témoins. ....	87
Tableau N°22 : Résultats des études transversales.....	88
Tableau N°23 : Résultats des études cliniques.....	89
Tableau N° 24 : Répartition des études selon la méthode utilisée .....	91
Tableau N°25 : Résultats des études in vivo.....	91
Tableau N°26 : Résultats de l'étude in silico.....	92
Tableau N°27 : Résultat de l'étude ex vivo. ....	93
Tableau N° 28 : Résultats des études in vitro. ....	94
Tableau N°29 : Liste des antibiotiques étudiés dans les rapports de cas avec le nombre de son apparition et le risque. ....	95
Tableau N°30 : Résultats des rapports de cas .....	96

# **Introduction**

## Introduction

L'utilisation des antibiotiques est aujourd'hui très répandue dans le traitement des infections bactériennes, ce qui contribue significativement à réduire la morbidité et la mortalité liées à ces affections [1]. Cependant, il est crucial de prendre en compte les effets indésirables potentiels associés à ces médicaments, certains pouvant représenter un réel danger pour la santé des patients. Parmi ces effets indésirables, les torsades de pointes retiennent particulièrement l'attention en raison de leur impact sur la fonction cardiaque [2].

Pendant de nombreuses années, les torsades de pointes (TdP) ont été considérées uniquement comme une particularité intéressante sur les électrocardiogrammes, malgré le fait qu'elles sont connues depuis 60 ans [3]. Dans les années 1990, les torsades de pointes ont suscité un grand intérêt, notamment dans l'industrie pharmaceutique, lorsqu'il a été découvert qu'elles pouvaient avoir des conséquences potentiellement mortelles. Depuis lors, l'allongement de l'intervalle QT est devenu l'une des principales raisons de retrait de médicaments du marché [4].

La pandémie de Covid-19 a entraîné une augmentation significative de l'utilisation des antibiotiques en raison de la propagation rapide du virus et de la nécessité de traiter les infections associées. Cette augmentation est due à la prescription d'antibiotiques prophylactiques pour prévenir les infections bactériennes chez les patients atteints de la Covid-19, ainsi qu'à une utilisation accrue chez les patients ayant des problèmes de santé préexistants. Cependant, cette augmentation suscite des inquiétudes quant à son impact sur la sécurité cardiovasculaire, notamment en termes de risque de torsades de pointes.

La survenue de TdP suite à une antibiothérapie est un sujet d'inquiétude croissant parmi les professionnels de la santé et les chercheurs. Il est donc essentiel de mieux comprendre cette association pour améliorer la sécurité des patients et guider les décisions cliniques en matière de prescription d'antibiotiques.

La torsade de pointes médicamenteuse est un évènement cardiaque plus ou moins fugace pouvant conduire à un arrêt cardio-circulatoire, puis à une mort subite si elle n'est pas prise en charge rapidement. Sa survenue peut être asymptomatique, ce qui engendre des difficultés dans la détection clinique de cet effet indésirable. Une vigilance accrue est recommandée chez les patients sous antibiothérapie, en particulier ceux présentant des facteurs de risque préexistants tels que des antécédents cardiaques ou la prise concomitante de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT [5].

Cette revue systématique examine les effets indésirables des antibiotiques sur la survenue de torsades de pointes (TdP). L'objectif est de collecter des données sur l'association entre l'utilisation d'antibiotiques et les TdP, d'identifier les facteurs de risque, d'explorer les mécanismes sous-jacents et de proposer des stratégies de prévention. Les résultats aideront à améliorer la sécurité des traitements antibiotiques et à protéger la santé cardiaque des patients.

# **Partie théorique**

# **Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques**

## 1. Historique

Contrairement à une idée communément admise, les antibiotiques ne sont pas sortis un beau jour du laboratoire d'Alexander Fleming. Bien au contraire, la découverte – fortuite – de la pénicilline s'inscrit dans un ensemble de travaux scientifiques intenses, qui culminent au XXe siècle, et visant à combattre les maladies infectieuses. Auparavant, d'anciennes préparations de pâtes moisies destinées à soigner les plaies infectées étaient connues en Chine et en Grèce. Au XIXe siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur, Joubert, Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres ou de combattre certaines maladies. Mais c'est à partir des années 1900, en même temps que le développement de la vaccination, que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses ; à cette époque, la syphilis, la tuberculose et la typhoïde font des ravages, sans que l'on dispose de traitements efficaces. La microbiologie, la médecine et la chimie organique font d'immenses progrès, ce qui permet d'enchaîner les découvertes scientifiques [6].

En 1938, le Français René Dubos a purifié le premier antibiotique, la Gramicidine ce qui a permis à Florey et Chain en 1939 de purifier la pénicilline G » [7].

« En 1932, Gerhard Domagk met au point chez Bayer le sulfonamido-chrysoïdine commercialisé sous le nom Prontosil , un sulfamidé, le premier antibiotique de synthèse » [8].

## 2. Définition des antibiotiques

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est-à-dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique [9].

### 3. Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon plusieurs critères [10] :

- **Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique) ;
- **Mode d'action** : Action sur la paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques ;
- **Spectre d'activité** : chaque antibiotique possède une liste d'espèce sur lesquelles il est actif (spectre étroit ou large) ;
- **Nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse ;
  - La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles ( $\beta$  lactamines, aminosides, tétracyclines, etc.)

Nous adopterons par la suite de ce chapitre, la classification selon le mode d'action ;

#### 3.1. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane : on trouve les familles d'antibiotiques suivants : $\beta$ lactamines, glycopeptides et fosfomycine

##### 3.1.1. Famille des $\beta$ lactamine

Il s'agit d'une famille qui comprend 5 groupes majeurs : Les Pénames, les pénèmes, les oxapénames, les céphèmes et les monobactames ;

- **Pénames** : Ce groupe d'antibiotiques se subdivise en plusieurs sous-groupes représentés sur les tableaux N°1, 2, 3

**Tableau N°1: Béta-lactamine de groupe pénames et pénèmes actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité [10].**

Noyau	Mode d'action	Sous-groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
• Pénames	<p><b>- Inhibition de synthèse de peptidoglycane</b></p> <p>-Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP)</p> <p>-Les PLP ont une activité transpeptidase, carboxypeptidase et transglycolase</p> <p>-L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques</p>	<b>Pénicilline G et ses dérivés</b>	<p><b>Parentérales</b></p> <p>-Benzyle Pénicilline (péni G)</p> <p>-Benzyle Pénicilline-procaïne</p> <p>-Bénéthamine-benzylpénicilline</p> <p>-Benzathine-benzyl Pénicilline</p>	<p><b>-Cocci Gram + :</b></p> <p><b>Streptocoques(groupe A, C, G et B), Pneumocoques sensibles</b></p> <p><b>-Cocci Gram- : Neisseria (surtout le méningocoque)</b></p> <p><b>-Bacilles Gram+ : <i>Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis Listeria monocytogenes, Anaérobies.....</i></b></p>
			<p><b>Orales</b></p> <p>- Phénoxy méthylepénicilline (pénicilline V)</p> <p>- Clométocilline</p>	<p><b>-Staphylocoque producteur de pénicillinase.</b></p> <p><b>-Staphylocoque MRSA- (sensibles à l'Oxacilline)</b></p>
		<b>Pénicillines M antistaphylococciques</b>	<p>- Oxacilline (vo)</p> <p>- Cloxacilline (vo)</p>	<p><b>-Entérobactéries sauf : <i>Klebsiella, Enterobacter, Serratia et Protéus indole+</i></b></p> <p><b>-Neisseria méningitidis, <i>Haemophilus influenzae b</i> sensible (pénicillinase-)</b></p> <p><b>-Inactifs sur <i>Pseudomonas</i> et <i>Acinetobacter</i></b></p> <p><b>Streptocoques A, C, G</b></p>
		<b>Aminopénicillines (pénicillines à large spectre)</b>	<p>- Ampicilline (vo)</p> <p>- Pivmecillinam (vo)</p> <p>- Amoxicilline (vo)</p>	<p><b>-Pseudomonas aeruginosa)</b></p> <p><b>-Bacilles à Gram-résistants à l'ampicilline</b></p> <p><b>-Entérobactéries productrices de</b></p>
		<b>Carboxypénicillines</b>	<p>- temocilline, Ticarcilline</p>	

	responsables de la structure réticulée de la paroi			<b>céphalosporinases : Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Proteus indole+</b>
	On obtient ainsi des formes bizarroïdes (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne	<b>Acyl-amino-pénicillines (Uréido-pénicillines)</b>	- Azlocilline - Mezlocilline - Pipéracilline	<b>-Entérobactéries productrices de céphalosporinases -Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter</b>
		<b>Pénicillines sulfones :</b> inhibiteurs de $\beta$ lactamases Utilisées en association avec une $\beta$ lactamine	-acide clavulanique (+amoxicilline (vo) +Ticarcelline) -sulbactam (seul ou + ampicilline) -tazobactam (+Pipéracilline) -avibactam (+ceftazidime)	<b>-Bactéries à Gram-fermentaires - Bactéries à Gram- oxydatifs</b>
<b>• Pénèmes</b>	<b>Carbapénèmes</b>	<b>- Imipénème (associé à la cilastatine, inhibiteur de la déshydropeptidase rénale) - Méropénème, doripénème</b>	<b>-bactéries aérobies et anaérobies à gram – et + à l'exclusion de staphylocoques résistant à la méticilline, d'enterococcus faecium</b>	

- **Céphèmes**

Les céphalosporines sont classées selon leur activité antibactérienne en générations. Ce sont tous des produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif ;

**Tableau N°2: Groupe de Céphèmes actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité [10]**

	Mode d'action	Génération	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
<p>• Les céphalosporines</p> <p>Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres <math>\beta</math> lactamine (voir pénicillines)</p>		<p><b>Céphalosporines de 1ère génération</b></p>	<p><b>Injectables, instables métaboliquement</b> Céfalotine, Céfacétrile, Céfipine</p>	<p>-Staphylocoque MRSA (-) -Streptocoques (sauf entérocoques) -<i>Haemophilus Influenzae</i> -Certains bacilles à Gram - - (<i>E. coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Salmonelles...</i>) -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
			<p><b>Injectables, stables métaboliquement</b> Céfaloridine, Céfazoline</p>	
			<p><b>Céphalosporines orales :</b> Céfalexine, Céfradine, Céfadroxil, Céfaclor</p>	
		<p><b>Céphalosporines de 2ème génération</b></p>	<p><b>Injectables</b> Céfoxitine Céfuroxime, Céfamandole</p>	<p>-Staphylocoque MRSA- Streptocoques groupe A <i>Streptococcus pneumoniae</i> -<i>Haemophilus Influenzae</i> -Bacilles à Gram - -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
		<p><b>Céphalosporines de 3ème génération</b></p>	<p><b>Injectables</b> Céfotaxime, Céftrizoxime, Céftriaxone Ceftazidime Cefménoxime, Cefpirome, Cefsulodine Cefepime, Cefpirone <b>Orales : Céfixime</b></p>	<p>-Bacilles à Gram - -Cocci à Gram + : Pneumocoque, Streptocoque (sauf Entérocoque) -Cocci à Gram - -Certains sont actifs sur <i>Pseudomonas</i> <b>(Ceftazidime)</b></p>

- Carbapénèmes, oxapénames et monobactames

**Tableau 3: Groupe de Carbapénèmes, oxapénames et monobactames actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité [10].**

Mode d'action	Groupe	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
Le mode d'action de ces antibiotiques est identique au mode d'action des autres $\beta$ lactamine (voir Pénames)	<b>Carbapénèmes</b>	Imipenème, Méropénème Ertapénème, Faropenem	<b>Bactéries à Gram- y compris</b> <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
	<b>Oxapénames ou clavams (acide clavulanique inhibiteurs de <math>\beta</math> lactamases</b> Utilisés en association Avec une $\beta$ lactamine	-Acide clavulanique en association avec Amoxicilline -Acide clavulanique en association avec Ticarcilline	<b>Bactéries à Gram- fermentaires</b>  <b>Bactéries à Gram- oxydatifs</b>
	<b>Monobactames</b>	- Aztréonam	<b>Actif uniquement sur les bacilles à Gram-y compris</b> <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>

### 3.1.2. Glycopeptides et fosfomycine

**Tableau N° 4: Famille de glycopeptides et fosfomycine actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité. [10]**

Mode d'action	Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
<p><b>Paroi bactérienne en bloquant la polymérisation du peptidoglycane par un mécanisme Complexe</b></p>	Glycopeptides	<p>-Vancomycine -Teicoplanine</p>	<p><b>Bactéries à Gram+ et essentiellement :</b>  <b>-Staphylocoques MRSA+</b>  <b>- Entérocoques</b>  <b>- Pneumocoque résistant aux pénicillines</b></p>
<p><b>Paroi bactérienne à un stade précoce lors de sa synthèse</b></p>	Non classé	Fosfomycine	<p><i>Staphylococcus aureus et Streptococcus pneumoniae</i></p> <p><b>Entérobactéries sauf <i>M. morgani</i>, <i>Meningitidis</i>, <i>Pasteurella</i> et <i>Pseudomonas Aeruginosa</i></b></p>

### 3.2. Inhibiteurs de la synthèse des protéines

Aminosides, Macrolides-Lincosamides- Streptogramine (MLS), Tétracyclines, Phénicolés

**Tableau N°5: Famille aminosides, macrolides-Lincosamides-Streptogramine (MLS), tétracyclines, Phénicolés, Oxazolidinones actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité [10].**

Mode d'action	Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Cible : Sous unité 30S du ribosome.</b></li> <li><b>Erreur de lecture du code génétique lors de la traduction des protéines</b></li> </ul>	<b>Aminosides :</b> Les aminosides sont souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques ( $\beta$ lactamine)	-amikacine (IM, IV) -gentamicine (IM, IV) -isépamicine (IM, IV) -nétilmicine (IM, IV) -tobramycine (IM, IV)	- Cocci et bacilles à Gram+. - Cocci et bacilles à Gram-, - Mycobactéries Les anaérobies et les streptocoques sont résistants
		- Spectinomycine	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 50S du ribosome.</b> <b>Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation</b>	<b>Macrolides - Lincosamides-Streptogramines (MLS)</b>	<b>Macrolides vrais :</b> <b>Structure à 14 atomes de carbone :</b> Erythromycine (VO, IV) Oléando mycine Roxithromycine, Clarithromycine, Dirithromycine <b>Structure à 15 atomes de carbone :</b> Azithromycine <b>Structure à 16 atomes de carbone :</b> Josamycine, Spiramycine Midécamycine	<b>Cocci à Gram+ :</b> Staphylocoque MRSA-, Streptocoque <b>Cocci à Gram- :</b> Neisseria, Moraxelles <b>Bacilles à Gram+ :</b> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacillus</i> <b>Certains bacilles à Gram- :</b> Campylobacter, Helicobacter, Legionella <b>Certains anaérobies :</b> Eubacterium, Propionibacterium <b>Autres bactéries :</b> <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Borrelia</i> .
		<b>Lincosamides :</b> -Lincomycine,	Staphylocoque, Streptocoque. Les Lincosamides sont inactifs sur les

		Clindamycine	entérocoques
		<b>Streptogramines :</b> Pristinamycine, Virginiamycine Quinupristine- Dalfoprystine	Staphylocoque et autres Cocci à Gram+
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cible : Sous unité 30S du ribosome. Inhibiteurs de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, ils empêchent la fixation de l' aminoacyl-ARNt</b></li> </ul>	<b>Tétracyclines</b>	-Oxytétracycline, Chlortétracycline.  -Doxycycline, Minocycline	-Bactéries à multiplication intracellulaire : Chlamydia, Brucella, Rickettsia, Mycoplasma, Borrelia, Leptospira, Pasteurella... -Bactéries à Gram+ et - : <i>Neisseria gonorrhoeae, Bacillus anthracis, Francisella tularensis, Yersinia pestis</i>
<b>Sous unité 50S du ribosome. Inhibition de la polymérase</b>	<b>Phénicolés</b>	-Chloramphénicol -Thiamphénicol	Bactéries à Gram+ et - <b>En Algérie ils sont réservés au traitement de la fièvre typho- paratyphoïdique</b>
<b>Ils interagissent avec l'unité ribosomale 50S et ont un mécanisme d'action non encore complètement élucidé</b>	<b>Oxazolidinones</b>	- Linézolide	Bactéries à Gram+ résistantes aux traitements habituels y compris les multi résistantes
<b>C'est un inhibiteur de la synthèse protéique interférant avec le facteur d'élongation G (EF-G)</b>	<b>Antibiotique non classé</b>	Acide fusidique (VO, voie locale)	Bactéries à Gram+, surtout utilisé comme anti staphylococcique

### 3.3. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

TableauN° 6: Familles de polymexines actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité [10].

Mode d'action	Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
<p><b>Ils possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique</b></p>	<p><b>Polymixines</b></p>	<p><b>- Polymixine B - Polymixine E ou colistine</b></p>	<p><b>Bacilles à Gram- sauf : Proteus, Providentia, Serratia marcescens Morganella morganii et Edwardsiella tarda Les bactéries à Gram+ et les mycobactéries sont naturellement résistantes</b></p>

### 3.4. Inhibiteurs des acides nucléiques

Les antibiotiques qui agissent sur la synthèse d'acide nucléique sont : Quinolones et Fluoroquinolones, Rifamycines, Nitrofuranes, Novobiocine et Nitro-imidazoles ;

**Tableau N°7: Familles de quinolones, fluoroquinolones, rifamycines, nitrofurane, nitroimidazoles actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité [10].**

Mode d'action	Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur 2 enzymes impliqués dans cette synthèse: l'ADN gyrase et l'ADN topoisomérase IV.	<b>Quinolones</b>	- Acide oxolinique - Fluméquine	Entérobactéries Les Gram+ sont résistants
	<b>Fluoroquinolones</b>	- Péfloxacin, Ofloxacin Norfloxacin, Ciprofloxacine	Entérobactéries et Staphylocoques
		- Lévofloxacine, - Moxifloxacine - Gatifloxacine - Ciprofloxacine - Norfloxacin, oflofloxacine	Staphylocoques, Streptocoques, Pneumocoques, bacilles à Gram+(sauf Bacillus)
Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase.	<b>Rifamycines</b>	- Rifamycine	- Mycobactéries - Bactéries à Gram+ à développement cellulaire. divers bacilles à Gram - dont Brucella
Agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases)	<b>Nitrofuranes</b>	<b>Antibiotiques utilisés exclusivement pour les Infections urinaires:</b> Nitrofurantoïne Hydroxyméthyl-nitrofurantoïne <b>Infections intestinales:</b> Furazolidone, Nifuroxazide	Bacilles à Gram - . Inactifs sur Pseudomonas, Acinetobacter et autres Gram -
Inhibe la réplication de l'ADN	Non classé	Novobiocine	Staphylocoque, cocci à Gram-, Haemophilus et Pasteurelles

### 3.5. Inhibiteurs de la synthèse des folates

**Tableau N°8: Familles de sulfamides, 2-4-diaminoptéridine, association sulfamides-triméthoprime actuellement disponible sur le marché classées par noyaux, sous-groupe, mode d'action et spectre d'activité[10].**

Mode d'action	Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS)	Sulfamides	Sulfapyridine, Sulfafurazole Sulfaméthoxydiazine Sulfaméthoxypyridazine Sulfaméthoxazole Sulfaméthizole Sulfaguanidine	Bactéries à Gram - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques
Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase	2-4 Diaminoptéridine	Triméthoprime	Il est utilisé en association avec les sulfamides (voir Sulfamides+Triméthoprime)
Agit sur les deux enzymes précédents	Sulfamides+ Triméthoprime	Sulfaméthoxazole+Triméthoprime (Cotrimoxazole)	Bactéries à Gram+ et - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques

## **4. Résistance aux antibiotiques**

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir les infections bactériennes. La résistance survient lorsque les bactéries évoluent en réponse à l'utilisation de ces médicaments [11].

Ce sont les bactéries, et non les êtres humains ou les animaux, qui deviennent résistantes. Elles peuvent alors provoquer chez l'homme ou l'animal des infections plus difficiles à traiter que celles dues à des bactéries non résistantes [11].

La résistance aux antibiotiques entraîne une augmentation des dépenses médicales, une prolongation des hospitalisations et une hausse de la mortalité [11].

### **4.1. Ampleur du problème**

La résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde. De nouveaux mécanismes de résistance apparaissent et se propagent dans le monde entier, compromettant les capacités à traiter les maladies infectieuses courantes. [11]

Dans les pays où ils sont délivrés sans ordonnance pour l'homme ou l'animal, le problème de l'émergence et de la propagation des résistances est encore pire. De même, dans les pays dépourvus de guides thérapeutiques normalisés, les antibiotiques sont prescrits de manière excessive par les agents de santé et les vétérinaires et surconsommés par le grand public. [11]

### **4.2 Causes de la résistance aux antibiotiques**

La résistance aux antibiotiques d'une bactérie peut résulter soit de mutations soit de l'acquisition de gènes de résistance conférant la résistance à un ou plusieurs antibiotiques. Les bactéries ont la capacité à s'échanger des gènes. Ces échanges sont particulièrement problématiques dans le cas de gènes rendant la bactérie qui l'héberge résistante aux antibiotiques. En effet si l'acquisition de la résistance par mutation est un phénomène rare, de l'ordre d'une bactérie sur cent millions, les gènes de résistance peuvent s'échanger entre bactérie à très haute fréquence, jusqu'à une bactérie sur 100 .[12]

La résistance aux antibiotiques n'est pas spécifique aux bactéries responsables de maladie. Elle touche également les bactéries bénéfiques et non pathogènes qui nous colonisent et constituent nos microbiome essentiel à notre bonne santé. Ces bactéries résistantes représentent alors un réservoir de gènes de résistance qui pourront être transmis à des bactéries pathogènes ; [12]

#### **4.3. Prévention et lutte contre l'antibiorésistance**

- Mieux comprendre comment les bactéries résistantes et les gènes de résistance se disséminent et comment ces bactéries peuvent remplacer les bactéries sensibles ;
- Bien caractériser le mode d'action des antibiotiques et leur combinaison au site de l'infection pour les différentes espèces bactériennes pathogènes ;
- Réduction de la consommation des antibiotiques existants et lutte contre l'automédication ;
- Rechercher de nouveaux antibiotiques qui sont efficaces sur les bactéries résistantes ;
- Eviter l'usage abusif ou excessif des antibiotiques qui accélère le phénomène de résistance, action qui doit mobiliser chacun individuellement et dont se saisissent les pouvoirs publics, les professionnels de santé et le secteur de soins de santé ;
- L'hygiène est toujours un moyen d'éviter les infections et donc les traitements antibiotiques à posteriori ;
- La pratique préventive de la vaccination contre les infections bactériennes est un moyen d'éviter la maladie et donc le traitement antibiotique éventuel ;
- Effectuer un suivi épidémiologique de l'évolution des résistances grâce à l'antibiogramme qui représente au même temps un outil d'aide à la décision thérapeutique ;
- Ne donner des antibiotiques aux animaux que sous contrôle vétérinaire, ne pas utiliser les antibiotiques comme facteurs de croissance ou pour prévenir les maladies chez les animaux. D'après l'OMS, la moitié des antibiotiques sont, dans le monde, destinés aux animaux. [12]

#### 4.4. Antibiogramme

Test biologique de laboratoire qui permet de classer les bactéries en bactérie sensible, résistante et intermédiaire, ce qui guide le médecin dans le choix de l'antibiotique. Ceci permettra de faire évoluer les recommandations en antibiothérapie probabiliste ; [13]

Il existe plusieurs méthodes, deux sont utilisées en routine : La méthode des disques (boite de Pétri) et Les méthodes des galeries ou des automates. [13]

L'antibiogramme est réalisé in vitro, tandis qu'une infection a plusieurs composantes : sa localisation, le patient, les concentrations d'antibiotiques et de bactéries qui varient au cours du temps... Le résultat de l'antibiogramme ne garantit pas une efficacité in vivo, mais s'intègre à la décision médicale. [13]

#### 5. Effets indésirables des antibiotiques

La plupart des effets indésirables imputables aux antibiotiques sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. Il existe toutefois des situations de toxicité irréversible comme l'ototoxicité sous aminosides, ou les toxidermies bulleuses (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) sous sulfamides, notamment. [10]

Par exemple, le risque de rupture du tendon sous fluoroquinolones est important avec la ciprofloxacine, alors qu'il est très faible avec la moxifloxacine. De même, les réactions allergiques urticariennes avec les  $\beta$ -lactamines imposent, par précaution, la prescription d'une autre classe antibiotique alors même que le risque croisé de réaction allergique immédiate entre pénicillines et céphalosporines ne semble pas dépasser 10%. [10]

Le traitement par certains antibiotiques pourrait allonger la durée de l'intervalle QT, ce qui peut causer des troubles de rythme cardiaque pouvant évoluer vers une fibrillation ventriculaire.[14]

Les macrolides sont connus pour provoquer des torsades de pointes dont L'érythromycine, la roxithromycine, la clarithromycine, l'azithromycine et la spiramycine sont des molécules listées comme à risque de développer des TdP. [14]

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à risque de prolonger l'intervalle QT dont La moxifloxacin serait la molécule la plus à risque d'allonger l'intervalle QT, bien que l'utilisation de la lévofloxacin, de la norfloxacin, de l'ofloxacin ou de la ciprofloxacin soit associée à un risque plus faible d'allongement du QT par rapport à la moxifloxacin .[14]

**Tableau N°9 Présentation des effets indésirables à doses thérapeutiques spécifiques aux principales classes d'antibiotiques[10].**

Classes	Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence	En savoir plus sur l'effet indésirable
<b>Béta-lactamines sauf les céphalosporines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Choc anaphylactique</li> <li>- Maladie sérique</li> <li>- Eruption cutanée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modérée à sévère</li> <li>- Modérée</li> <li>- Modérée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rare (jusqu'à 0.04 %)</li> <li>- rare à exceptionnel</li> <li>- fréquent (jusqu'à 10 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque &gt; si voies IV, IM</li> <li>- Réversibilité sans séquelles</li> <li>- Risque &gt; si MNI associée</li> </ul>
<b>Céphalosporines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestations d'hypersensibilité</li> <li>- Néphrotoxicité</li> <li>- Colite pseudo-membraneuse</li> <li>- Convulsions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modérée à sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- exceptionnel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réactions croisées chez 5 à 10% des patients sous β-lactamines</li> <li>- Réversibilité sans séquelles</li> <li>- Sélection de concentration difficile</li> <li>- Liées aux fortes doses</li> </ul>
<b>Aminosides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphrotoxicité</li> <li>- Ototoxicité</li> <li>- Manifestations d'hypersensibilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sévère</li> <li>- Modérée à sévère</li> <li>- Modérée à sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquent (jusqu'à 30 %)</li> <li>- Fréquent (jusqu'à 4 %)</li> <li>- Fréquent (jusqu'à 5 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réversibilité sans séquelles</li> <li>- Réversibilité = 50 % des cas (irréversible en cas d'insuffisance rénale)</li> <li>- Risque &gt; si formes locales</li> </ul>
<b>Macrolides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles du tractus digestif</li> <li>- Troubles hépatobiliaires</li> <li>- un allongement de l'intervalle QT peut être observé. Il existe alors un risque de torsades de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible à modérée</li> <li>- Modérée à sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquent (jusqu'à 30 %)</li> <li>- Fréquent (jusqu'à 10 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réversibilité sans séquelles</li> <li>- Risque &gt; avec érythromycine</li> </ul>

	pointes.[15]	- Modérée à sévère		
<b>Quinolones et Fluoroquinolones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tendinopathie et arthralgie</li> <li>- Troubles neurologiques</li> <li>- Troubles gastro-intestinaux</li> <li>- Réactions cutanées</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- troubles cardiaques : Anévrisme et dissection aortique, valvulopathie, des troubles de la repolarisation cardiaque avec un allongement de l'espace QT sur l'ECG et un risqué de torsade de pointes.</li> </ul> [16]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modérée à sévère</li> <li>- Modérée à sévère</li> <li>- Mineure</li> <li>- Modérée à sévère</li> <li>- Modérée à sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquent (jusqu'à 10 %)</li> <li>- Fréquent (jusqu'à 10 %)</li> <li>- Fréquent (jusqu'à 8 %)</li> <li>- Fréquent (jusqu'à 5 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque &gt; si personne âgée</li> <li>- Risque &gt; si antécédents neurologiques</li> <li>- Réversibilité sans séquelles</li> <li>- Phototoxicité</li> </ul>
<b>Sulfamides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eruptions cutanées</li> <li>- Maladie sérique</li> <li>- Néphrotoxicité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modérée à sévère</li> <li>- Modérée</li> <li>- Modérée à sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquent (jusqu'à 3 %)</li> <li>- Rare (&lt; 0.1 %)</li> <li>- Exceptionnel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxidermie irréversible</li> <li>- Réversibilité sans séquelles</li> <li>- Défaut de solubilité urinaire</li> </ul>
<b>Tétracyclines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles du tractus digestif</li> <li>- Dyschromies dentaires</li> <li>- Phototoxicité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modérée</li> <li>- Modérée</li> <li>- Modérée à sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquent (jusqu'à 15 %)</li> <li>- Fréquent (jusqu'à 15 %)</li> <li>- Fréquent (jusqu'à 35 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ulcère œsophagien et formes sèches</li> <li>- coloration irréversible</li> <li>- risque &gt; si exposition solaire</li> </ul>

## 6. Surveillance du traitement par les antibiotiques

La surveillance d'un traitement antibiotique vise à s'assurer de son efficacité et de sa tolérance.

### 6.1. Surveillance de l'efficacité de traitement antibiotique

Au plan clinique, l'amélioration des symptômes initiaux et la baisse de la fièvre sont logiquement attendues dans les 72 heures suivant l'instauration du traitement, faute de quoi l'éventualité d'un échec clinique devient plausible. [10]

Au plan biologique, on vérifie la normalisation des paramètres sensibles aux états infectieux comme la CRP protéine C réactive, la procalcitonine, et ceux plus généraux comme la vitesse de sédimentation, la leucocytose, voire la sérologie. Le contrôle bactériologique peut s'avérer déterminant, en vérifiant la négativation des prélèvements, soit au cours du traitement (témoin d'efficacité), soit à distance du traitement (témoin de l'absence de rechute. [10]

La surveillance microbiologique permet également d'objectiver une résistance bactérienne, ainsi que l'étude des interactions antibiotiques précisant les associations indifférentes, additives, synergiques. Le pouvoir bactéricide du sérum (PBS) est un index mesurant la bactéricide de dilutions progressives du sérum d'un patient sous traitement antibiotique. Index prédictif d'efficacité validé essentiellement au cours des endocardites à streptocoques et des infections chez le sujet neutropénique, le PBS reste d'interprétation délicate.[10]

Le suivi thérapeutique par dosage sanguin des antibiotiques pourrait théoriquement remplacer la mesure du PBS. Actuellement cependant, seuls les aminosides et les glycopeptides font l'objet d'un suivi thérapeutique bien codifié avec dosage sanguin permettant d'apprécier tolérance et efficacité du traitement. Le suivi thérapeutique des bêta lactamines est également conseillé notamment pour les patients en réanimation. [10]

Les index pharmacodynamiques sont essentiellement des outils d'évaluation des antibiotiques avant commercialisation. Pourtant, leur intégration dans la surveillance clinique des effets pourrait rendre de précieux services pour optimiser les traitements des infections

sévères, ou pour aider à la compréhension et l'interprétation d'une situation d'échec d'un traitement antibiotique. [10]

## 6.2. Adaptation du traitement

Selon données de tolérance et d'efficacité [17]

- Si l'efficacité d'une antibiothérapie, modifier lorsque cela est possible pour un antibiotique également efficace mais à spectre plus étroit, moins coûteux et dont la tolérance est au moins identique ;

- Si inefficacité de l'antibiothérapie (persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72 heures de traitement, ou aggravation), envisager les causes d'échec suivantes :

### - **Echec microbiologique**

Lié à :

- Problème de cible dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste :

- Soit pari bactériologique exact mais défaut de sensibilité de la ou des bactéries en cause ;

- Soit avec un pari bactériologique inexact, parce que bactérie d'une autre espèce que celle anticipée

- Soit parce que cause de l'infection, réponses : virale, parasitaire ou mycose ;

- Soit parce que maladie non infectieuse ;

- Soit acquisition de résistance en cours de traitement (notamment si densité bactérienne élevée, présence d'un corps étranger, avec certaines bactéries-comme staphylocoque, Pseudomonas sp ...- et plus encore avec certains antibiotiques – comme acide fucidique, fosfomycine, rifampycine et fluoroquinolones)

### - **Echec pharmacologique**

Lié à :

- Posologie insuffisante ;

- Défaut d'observance ou défaut d'absorption ;
- Interaction chimique ou médicamenteuse ;
- Diffusion insuffisante au site de l'infection ;
  - **Echec stratégique**

Lié à :

- Existence d'un foyer clos (comme porte d'entrée ou comme localisation secondaire ) non drainé ;
- Présence d'un matériel prothétique ;

### **6.3. Durée de traitement**

- Variable selon le germe, la localisation infectieuse et le terme ;
- Durées de traitement souvent codifiées à partir des résultats d'essais thérapeutiques et d'études cliniques ;
- L'antibiothérapie doit être interrompue brutalement, sans posologie dégressive ;
- Seul critère de guérison = absence de rechute à l'arrêt de traitement. [17]

## **Chapitre II : Effets indésirables**

## 1. Définitions

Selon l'OMS, un effet indésirable à un médicament, est: «une réaction à un médicament qui est nocive et involontaire et qui survient à des doses normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou la thérapie d'une maladie, ou pour la modification d'une fonction physiologique » [18].

Les effets indésirables des médicaments (EIM) sont potentiellement très dangereux pour les patients et figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité. De nombreux effets indésirables sont difficiles à découvrir car ils arrivent à certains groupes de personnes dans certaines conditions et peuvent prendre beaucoup de temps à être révélés. Les prestataires de soins de santé mènent des essais cliniques pour découvrir les effets indésirables avant de vendre les produits. [19]

Les effets indésirables peuvent résulter de l'utilisation du produit dans le cadre ou en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché ou d'une exposition professionnelle. [20]

Les EIM n'incluent pas les échecs thérapeutiques, les empoisonnements, les surdosages accidentels ou intentionnels. Les EIM sont fréquents dans les pratiques cliniques et sont souvent à l'origine d'hospitalisations non planifiées [21].

## 2. Quelques termes relatifs aux effets indésirables des médicaments et leur définition

### 2.1. Effet indésirable inattendu

Un effet indésirable dont la nature ou la gravité n'est pas conforme à l'étiquetage national ou à l'autorisation de mise sur le marché, ou attendu d'après les caractéristiques du médicament.

### 2.2. Effet indésirable grave

Tout événement médical fâcheux qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, nécessite une admission à l'hôpital ou une prolongation d'un séjour hospitalier existant, entraîne une invalidité/incapacité persistante ou importante, ou met la vie en danger.

### 2.3. Événement indésirable

Tout événement fâcheux pouvant survenir au cours d'un traitement par un produit pharmaceutique, mais qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement.

### 2.4. Signal

Une information rapportée sur un éventuel lien de causalité entre un effet indésirable, événement et un médicament, la relation étant inconnue ou incomplètement documenté précédemment. Généralement plus d'un rapport est nécessaire pour détecter un signal, en fonction de la gravité de l'événement et la qualité des informations.[22]

## 3. Détection des effets indésirables :

Lorsqu'un médicament est mis à l'étude, son efficacité est évaluée dans le cadre d'essais cliniques au cours desquels il est administré à plusieurs milliers de patients. Ces études ont également de l'importance pour identifier les effets indésirables. Ainsi, dès qu'un participant à un essai clinique signale un symptôme qui ne semble pas en lien avec la maladie traitée (nausées, diarrhée, maux de tête), celui-ci est enregistré comme effet indésirable potentiel du traitement. A la fin de l'étude, des statistiques sont faites. La fréquence de chacun de ces symptômes est relevée auprès des patients qui ont pris le médicament et de ceux qui ne l'ont pas pris. Si l'un de ces symptômes apparaît plus fréquemment chez les personnes qui recevaient le nouveau médicament, il est noté sur la liste des effets secondaires. C'est l'ensemble de ces effets qui figure sur la notice du médicament. Dès que le médicament est commercialisé, d'autres effets indésirables peuvent être signalés, qui viendront enrichir cette liste [23]

Les signaux de pharmacovigilance sont généralement dérivés d'observations chez des patients individuels ou dans les populations, ou à partir d'études expérimentales, et ont une dimension qualitative et une dimension quantitative. À l'heure actuelle, les signalements spontanés (dans toutes leurs variétés), et des rapports anecdotiques dans des revues, jouent un rôle majeur dans la détection des effets indésirables des médicaments. Bien que les méthodes utilisées dans épidémiologie analytique (comme le contrôle des cas et études de suivi) soient principalement utilisés dans le signal d'évaluation, ils peuvent également servir à la génération de signaux. [24]

### 3.1. Identification des cas

#### 3.1.1. Examen des données

Lors de l'examen des dossiers, des laboratoires et des données de prescription, le processus d'examen diffère quelque peu d'un établissement à l'autre. Les infirmières de recherche, les pharmaciens ou les assistants de recherche examinent les dossiers, les données de laboratoire et les données d'ordonnance, et les prescriptions identifient tout incident pendant la période de l'étude. Les données relatives aux prescriptions peuvent être collectées en examinant les copies carbonées des ordonnances. Avec un EMR (*electronic medical record*) ou un système CPOE (*computerized physician order entry*), les examinateurs peuvent également examiner tous les documents et données sur l'ordinateur. [25]

L'extraction automatique à l'aide de programmes informatiques et de la recherche de texte ou du traitement du langage naturel peut détecter tout mot-clé tel que "allergie" ou "chutes", des valeurs de laboratoire spécifiques telles qu'un taux de potassium de 6,5 mEq/l, ou des noms de médicaments comme un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II. [25]

Les déclencheurs informatiques ont permis de détecter 66 % des EIM. Ils peuvent également être utilisés pour surveiller les EIM et les erreurs de médication dans la pratique quotidienne, une fois que leur capacité de discrimination a été améliorée. [25]

## 4. Classifications

Les EIM peuvent être classés en tenant compte de plusieurs critères.

### 4.1. Classification selon la fréquence

Les effets indésirables peuvent être caractérisés par leur fréquence de survenue en :

- Fréquent : survenant entre 1 et 10% des patients traités ;
- Peu fréquent : entre 0,1% et 1% ;
- Rare : entre 0,01 et 0,1% ;
- Très rare : <0,01% [22]

## 4.2. Classification selon la nature des EIM

Certains effets indésirables n'ont aucune spécificité d'organe et peuvent donner divers symptômes, se manifestant sous forme de réactions aiguës, subaiguës ou chroniques. Les affections peuvent être alors bénignes ou au contraire, elles peuvent être graves. Les effets peuvent apparaître de manière précoce ou être tardifs. Certains systèmes ou organes semblent plus fréquemment atteints que les autres :

- La peau: sécheresse cutanée ou muqueuse, alopécie, sueurs, éruptions, prurit ;
- Le système nerveux: Vertiges, anorexie, somnolence, agitation, confusion, dépression, etc.
- Le système hématologique: agranulocytose, etc ;
- Le système gastro-intestinal: diarrhée, nausées, vomissements, constipation, ballonnements, douleurs abdominales.[22]

## 4.3. Classification selon le mécanisme de survenue

Cette classification permet une meilleure compréhension des EIM et préconise une conduite à tenir adaptée. En 1977, Rawlins et Thompson ont suggéré de classer les EIM en deux groupes (A et B) En 2000, Hartigan-Go et Wong ont ajouté d'autres catégories à cette classification (C, D, E, F, G et H).

- Type A pour *Augmented*: Leur survenue est liée à une des propriétés pharmacologiques du médicament. Ils sont assez fréquents, généralement connus dès les essais cliniques, donc avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Type B pour *Bizarre* : Ils sont le plus souvent imprévisibles, de type immuno-allergique, pseudo anaphylactiques ou idiosyncrasiques. La prévision de ce type d'EIM est quasi impossible avant autorisation de mise sur le marché (essais pré cliniques, essais cliniques)
- Type C pour *Continuous*: Le mécanisme de survenue de ces effets est inconnu et rare. Le délai de survenue est retardé et lié à une toxicité cumulative, une accumulation insidieuse ou des réactions mutagènes ou oncogènes.
- Type D pour *Delayed* : Ces EIM se déclarent tardivement et ne sont pas dose-dépendants.

- Type E pour '*End of use*': Il s'agit de réactions témoignant d'un syndrome de sevrage secondaire à l'arrêt de médicament. Exemples de médicaments responsables d'un syndrome de sevrage: Opiacés, benzodiazépines, bêta bloquants.
- Type F pour *Failure* : Ils sont en rapport avec l'absence d'efficacité thérapeutique du produit.
- Type G (*Genetic/Genomic*): ils déterminent la susceptibilité individuelle à développer des EIM, Les polymorphismes génétiques peuvent être responsables de variations d'expression ou d'activité des enzymes du métabolisme des médicaments.[22]

#### 4.4. Classification selon la gravité

Les effets indésirables ont été classés selon leur degré de gravité Un effet indésirable est classé grave selon la définition de l'OMS s'il est à l'origine de :

- Décès
- Mise en jeu du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Séquelles ou incapacité notable et durable (incapacité signifiant toute impossibilité à réaliser des gestes de la vie courante) ;
- Anomalie congénitale ou atteinte périnatale
- Toute autre situation jugée grave par le médecin traitant qui a déclaré le cas. [22]

#### 4.5. Classification selon la prévisibilité

##### 4.5.1. EIM attendus ou prévisibles

Les effets indésirables attendus sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit. Ils sont la conséquence du mécanisme d'action du médicament (exemple: le risque de saignement digestif sous AINS), ou l'expression d'une de ses propriétés pharmacologiques (effet pharmacologique latéral). [22]

##### 4.5.2 Effets indésirables inattendus ou imprévisibles

Ce sont des effets dont la nature, la gravité ou la fréquence ne concordent pas avec le résumé des caractéristiques du produit ou un effet qui ne peut être apparemment expliqué par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament.[22]

#### 4.6 Classification selon l'évitabilité

La notion d'évitabilité a été récemment introduite en pharmacovigilance, elle tente de dénombrer et décrire les effets indésirables médicamenteux pouvant être prévenus afin de diminuer le risque médicamenteux. Une équipe de spécialistes Français a établi une échelle de mesure validée proposant 4 items pertinents et 261 représentatifs du concept d'évitabilité avec une cotation en 4 catégories (évitable, potentiellement évitable, inévaluable, inévitable).

Les 4 items proposés portent sur

- ✓ Item A : le respect des recommandations du médicament conformément aux informations contenues dans le Vidal de l'année de la dernière prescription ou celles diffusées par l'AFSSAPS, ou celles rapportées dans la notice patient en cas d'automédication
- ✓ Item B : la présence d'autres facteurs de risques identifiés chez le patient, en dehors de ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du Vidal (RCP). Par exemple l'âge du patient.
- ✓ Item C : L'adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (profession, présence d'un auxiliaire de vie pour le sujet, problème de vue du patient.....)
- ✓ Item D : Le côté incontournable ou non de la prescription ou de l'automédication.[22]

#### 4.7 Classification selon l'organe classe

Les EIM se manifestent par un ensemble de signes cliniques, de syndromes, d'affections et de symptômes. Ces derniers sont classés selon plusieurs systèmes internationaux de terminologie, on cite : Terminologie MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), ICD (*International Classification of Diseases*) et WHO-ART (*Internationally Standardized Terminology of Adverse Drug Reaction Classification*). L'utilisation d'un système de classification standardisé présente plusieurs avantages Il permet :

- De partager les données à l'international de façon harmonisée entre tous les pays, on parle tous le même langage ;
- D'enregistrer et d'exploiter les données plus rapidement ;
- D'enregistrer les données sur des bases de données internationales (ex. *Vigiflow* de

l'OMS). [22]

## **5. Facteurs de risque**

L'apparition d'effets indésirables est liée à de nombreux facteurs. Dans certains cas, elle est indépendante de la dose administrée (réaction d'hypersensibilité ou allergique). Dans d'autres cas, le risque d'effets indésirables augmente avec la dose prescrite et la durée du traitement. Ce risque dépend également de la sensibilité particulière de chaque patient à un médicament donné. Ce facteur n'est guère prévisible et ses mécanismes sont mal connus. Enfin, certains effets indésirables peuvent apparaître lors de circonstances particulières (déshydratation par exemple).

Les effets indésirables sont surtout ressentis au début d'un traitement, pendant la période où le corps s'adapte à l'action du médicament. La plupart de ces effets tendent à disparaître après quelques jours ou quelques semaines de traitement.[23]

## **6. Conduite à tenir**

Lors de la prescription d'un nouveau traitement, il est important de lire attentivement la notice. Il est utile aussi de s'informer auprès de son médecin ou de son pharmacien des effets secondaires le plus couramment observés avec ce médicament, et de l'attitude à adopter si ceux-ci devaient se manifester. Souvent, des mesures simples peuvent être mises en place pour soulager ces effets jusqu'à ce qu'ils s'atténuent. S'ils persistent ou s'ils interfèrent avec la vie quotidienne, il est important de le signaler rapidement au médecin traitant. Dans tous les cas, il ne faut pas modifier son traitement (diminuer la posologie ou sauter des prises) sans en parler avec lui. De même, il est important de se renseigner avant de prendre des médicaments en automédication pour soulager un effet indésirable (nausées, maux de tête par exemple).[23]

## **7. Principes fondamentaux de la pharmacovigilance**

### **7.1. Définition de la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme "la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments». Les activités de pharmacovigilance sont à forte intensité d'information et comprennent la collecte,

l'échange, l'agrégation, l'analyse, l'interprétation et la diffusion de l'information, et la communication de données relatives à l'expérience des patients et à l'utilisation d'agents thérapeutiques. [25]

## **7.2. Importance de la pharmacovigilance**

Avant d'être commercialisés, les médicaments font l'objet d'une évaluation approfondie des risques, y compris durant les essais cliniques. Après l'autorisation de mise sur le marché, les médicaments sont prescrits à des populations plus larges dans des environnements médicaux moins contrôlés que les essais cliniques. Par conséquent, les médicaments peuvent produire des effets indésirables au cours d'une utilisation thérapeutique normale, malgré l'évaluation des risques lors de l'autorisation de mise sur le marché.[26]

On estime que les EIM sont à l'origine de cinq pour cent de toutes les admissions à l'hôpital et causent environ 200 000 décès par an dans l'Union européenne (UE), le coût total des EIM s'élève à environ 80 milliards d'euros. La sécurité des produits est donc une préoccupation publique importante et essentielle pour la santé.[26]

Afin de prévenir les dommages, la surveillance des médicaments est vitale et la pharmacovigilance est devenue un aspect important de la législation en matière de santé publique. [26]

## **7.3. Champs d'application de la pharmacovigilance**

- spécialités pharmaceutiques ;
- médicaments dérivés du sang ;
- médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou recommandation temporaire d'utilisation (RTU);
- médicaments radio-pharmaceutiques ;
- médicaments homéopathiques ;
- préparations magistrales hospitalières ou officinales ;
- médicaments immunologiques ;
- produit de thérapie cellulaire soumis à autorisation de mise sur le marché ;
- préparation de thérapie génique ;
- insecticide et acaricide destinés à être appliqués sur l'homme ;

- certains produits diététiques. [27]

#### **7.4. Objectifs de la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance poursuit les quatre objectifs généraux suivants :

- a. Améliorer les soins et la sécurité des patients en ce qui concerne l'utilisation des médicaments et toutes les interventions médicales et paramédicales.
- b. Améliorer la santé et la sécurité publiques en ce qui concerne l'utilisation des médicaments ;
- c. contribuer à l'évaluation des avantages, des inconvénients, de l'efficacité et des risques des médicaments, encourager leur utilisation sûre, rationnelle et plus efficace (y compris d'un point de vue coût-efficacité) ;
- d. promouvoir la compréhension, l'éducation et la formation clinique en matière de pharmacovigilance et sa communication efficace aux professionnels de la santé et au public". [26]

La pharmacovigilance doit également s'adapter à des médicaments de plus en plus complexes.

L'évaluation de la sécurité des thérapies innovantes peut s'étendre au processus d'administration du produit lui-même. Le suivi des patients peut s'avérer long, voire à vie. Des effets indésirables inhabituels ou inconnus jusqu'à présent peuvent être anticipés. [28]

#### **7.5. Sources de données en pharmacovigilance**

##### **7.5.1. Notification spontanée des effets indésirables médicamenteux**

Il s'agit d'une méthode de surveillance passive consistant au recueil, à l'échelon du territoire, des cas d'effets indésirables des médicaments observés postérieurement à la mise sur le marché. Elle repose sur la déclaration spontanée par les professionnels de santé de tout effet indésirable « grave » ou encore « inattendu » aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPVs). [29]

La notification spontanée a permis depuis plusieurs décennies la description du profil des effets indésirables de nombreux médicaments en situation réelle de prescription,

notamment au décours de leur mise sur le marché. Cependant, la notification spontanée ne permet jamais une collecte exhaustive de l'ensemble des cas survenus, en raison de la sous-notification des effets indésirables médicamenteux par les professionnels de santé aux CRPVs. La notification spontanée ne renseigne pas sur les conditions d'exposition et ne prend pas en compte la taille de la population traitée, ce qui rend aléatoire le calcul du taux d'incidence du risque. Elle est cependant la seule technique permettant de surveiller le médicament durant toute sa vie publique. Elle reste le moyen irremplaçable d'identification des effets indésirables inconnus jusqu'alors : elle joue donc un rôle essentiel dans l'alerte en pharmacovigilance [29].

## **7.5.2. Etudes de pharmacovigilance**

### **7.5.2.1. Imputabilité des effets indésirables des médicaments**

En pharmacovigilance, établir l'imputabilité consiste à estimer la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse spécifique pour un cas donné, à un moment donné d'un couple médicament – effet indésirable. La méthode d'imputabilité française a été publiée en 1978. C'est la méthode actuellement utilisée en Algérie par le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance. C'est une méthode générale de type algorithmique. [30]

### **7.5.2.2. Principes d'utilisation de la méthode**

Un cas valide de pharmacovigilance est défini par la présence des 4 éléments : un notificateur, un patient (sexe ou âge ou tranche d'âge ou initiales), un médicament, un effet indésirable.

- L'imputabilité doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament pris par le patient.
- L'évaluation prend en compte la composition complète du médicament (principe(s) actif(s) et ses métabolites, excipients, ...).
- Elle est établie à un moment donné et peut être évolutive dans le temps (en fonction des informations complémentaires pour ce cas et/ou le médicament). [30]

### **7.5.3. Types des études**

Les études en épidémiologie peuvent se diviser en deux grandes catégories: les études non- expérimentales et les études expérimentales. [32]

#### **7.5.3.1. Etudes non-expérimentales**

Dans les études non-expérimentales, l'investigateur observe la réalité telle qu'elle se présente spontanément à lui. Les études non- expérimentales sont descriptives ou à visée étiologique.[32]

##### **7.5.3.1.1. Etudes descriptives**

Une étude descriptive décrit un problème de santé dans une population ou un groupe d'individus et en établit la fréquence selon certaines variables de personnes, de lieux et de temps. Selon que la population étudiée soit statique ou dynamique, ou encore que l'investigateur s'intéresse à la description d'un état ou du changement, l'étude est transversale ou longitudinale. Une étude descriptive transversale permet de décrire un problème de santé à un moment donné; ce genre d'étude génère des données de prévalence. Une étude descriptive longitudinale implique l'observation d'une population sur une période et génère des données d'incidence ou de mortalité [32].

En santé publique, les études descriptives permettent de mesurer l'importance d'un problème de santé, d'en tracer le profil suivant des variables choisies et conséquemment, d'identifier des groupes à risque. La connaissance de ces groupes permet de mieux orienter les interventions de santé publique. Ces études permettent d'explorer des associations possibles entre des facteurs et des maladies et conduisent souvent à la formulation d'hypothèses étiologiques. [32]

##### **7.5.3.1.2. Etudes à visée étiologique**

Les études à visée étiologique cherchent à déterminer le rôle que peuvent jouer un ou des facteurs dans l'étiologie d'une ou plusieurs maladies. Dans leur forme la plus simple, ces études génèrent des mesures d'association entre un facteur d'exposition et une maladie. Les études à visée étiologique tendent à répondre à des questions comme: Existe-il une relation entre le facteur et la maladie? Quelle est l'intensité de cette relation ? etc. Dans une étude,

l'observation du facteur et celle de la maladie peuvent être faites chez les individus au même moment ou à des moments différents. Dans le premier cas, on dit qu'elle est faite de manière synchrone et on la qualifie donc de transversales les observations sont faites de façon asynchrone, c'est-à-dire à des moments différents, l'étude est dite longitudinale. Dans une telle étude, les moments d'exposition au facteur et d'apparition de la maladie sont distingués, en présumant que l'exposition précède la maladie. [32]

#### **7.5.3.1.2.1. Etudes de cohorte**

Les études de cohorte se définissent essentiellement par la comparaison de deux groupes d'individus, les uns exposés au facteur et les autres non, La comparaison est faite quant à la fréquence de l'événement maladie ou décès survenu en cours d'observation. A partir de ce type d'étude, on peut estimer la fréquence de la maladie chez les sujets exposés et celle chez les sujets non-exposés. [32]

#### **7.5.3.1.2.2. Etudes cas-témoins**

Les études cas-témoins se définissent essentiellement par la comparaison de deux groupes, l'un composé d'individus atteints de la maladie considérée (ou décédés des suites de celle-ci). C'est-à-dire les cas, et l'autre composé d'individus n'ayant pas la maladie (ou non décédés des suites de celle-ci), c'est-à-dire les témoins: les deux groupes sont comparés quant à l'importance de l'exposition au facteur on a deux proportions qui font l'objet de comparaison dans les études cas-témoins. les études cas témoins permettent d'examiner plus facilement un éventail de facteurs susceptible d'être associés à une maladie particulière. [32]

#### **7.5.3.2. Etude expérimentale**

Caractérisée par le fait que le chercheur manipule le facteur étudié. Supposons qu'un investigateur veuille évaluer l'efficacité d'une intervention en santé publique. Le facteur, ici l'intervention, sera manipulée si l'investigateur décide d'appliquer cette intervention à une population de son choix. En le comparant, à partir de certains critères, à une autre population non soumise à l'intervention, il pourra se prononcer sur l'efficacité de l'intervention. La répartition aléatoire des sujets en deux ou plusieurs groupes est connue sous le nom de randomisation, En résumé, s'il y a manipulation du facteur sans randomisation, alors on peut parler d'étude expérimentale non-randomisée. En revanche, l'étude est dite expérimentale randomisée lorsqu'il y a manipulation du facteur avec randomisation. L'étude randomisée

permet un meilleur contrôle de l'influence des facteurs autres que celui étudié, puisque la randomisation, en principe, équilibre les groupes quant à ces autres facteurs.[32]

# **Chapitre III : Torsades de pointes médicamenteuses (TdP)**

Pendant le développement ou l'approbation ou même la prescription d'un nouveau médicament, la sécurité cardiaque est une préoccupation majeure. De nombreux médicaments ont été limités dans leur application ou même retirés du marché en raison de leurs risques cardiaques [33]. Dans une revue systématique de la littérature de médicaments retirés du marché entre 1950 et 2014, la cardiotoxicité est parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (14% ; 63 cas de 462 cas rapportés) [34].

Différents médicaments de différentes classes peuvent causer ou aggraver un trouble cardiaque, une liste non exhaustive de ces médicaments est résumée dans le tableau N°10.

Selon une comparaison réalisée par quatre agences réglementaires entre 2007 et 2016 : les effets indésirables cardiaques les plus fréquemment rapportés parmi les 164 rapports inclus, sont les arythmies cardiaques (n = 97, 59,1 %) et les troubles coronariens (n = 39, 23,8 %) [35].

La cardiotoxicité résulte généralement de l'interruption simultanée des principales fonctions et viabilités du myocarde, le plus souvent par la perturbation de l'électrophysiologie, la contractilité, la toxicité mitochondriale, la régulation des facteurs de croissance et des cytokines [36].

**Tableau 10: Effets indésirables cardiaques et les principaux médicaments qui peuvent en être la cause [37].**

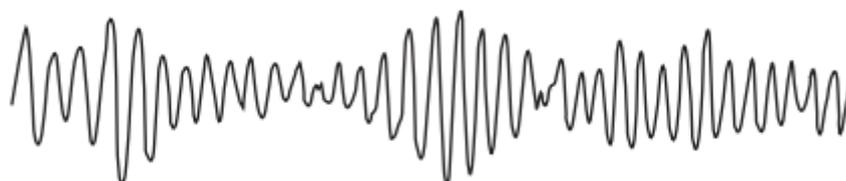
<b>Troubles cardiaques médicamenteux</b>	<b>Médicaments causant ou aggravant le trouble cardiaque</b>
<b>Insuffisances cardiaques médicamenteuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Médicaments inotropes négatifs ; principalement : antiarythmiques, anesthésiques locaux, bêtabloquants,</li> <li>-Médicaments qui altèrent la fonction cardiaque ; notamment : interférons, anti-arythmiques, anti tumoraux,</li> <li>-Médicaments qui entraînent une rétention d'eau et de sodium ; principalement : inhibiteurs calciques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et médicaments tachycardisants et ceux qui augmentent la pression artérielle.</li> </ul>
<b>Angors médicamenteux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments qui entraînent une hypotension artérielle : diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc.</li> <li>-Médicaments vasoconstricteurs : triptans, agonistes dopaminergiques, etc.</li> <li>-Médicaments tachycardisants : la caféine, la théophylline, les sympathomimétiques beta-adrénergiques.</li> </ul>
<b>Torsades de pointes médicamenteuses</b>	Anti arythmiques de diverses classes, neuroleptiques, antibiotiques (des fluoroquinolones, des macrolides), antihistaminiques, antipaludéens, médicaments hypokaliémies (les diurétiques, certains antibiotiques tels que les aminosides, etc.), médicaments bradycardisants (des antiarythmiques de diverses classes, les bêtabloquants, des inhibiteurs calciques bradycardisants, etc.).
<b>Bradycardies médicamenteuses</b>	Anti-arythmiques de diverses classes, la digoxine, les bêtabloquants, des inhibiteurs calciques bradycardisants, etc.
<b>Tachycardies médicamenteuses</b>	La caféine, la théophylline, les sympathomimétiques beta-adrénergiques et vasoconstricteurs, des anti-infectieux (la caspofungine, la pentamidine, la ciprofloxacine), etc.
<b>Fibrillations auriculaires médicamenteuses</b>	Les triptanes, l'abiratérone, les AINS, les beta-2 stimulants, la bupropione, la lévothyroxine, les diphosphonates, etc.
<b>Valvulopathies médicamenteuses</b>	: Des dérivés de l'ergot de seigle antimigraineux tel que l'ergotamine et la dihydroergotamine, des anorexigènes amphétaminique, etc.
<b>Troubles de la conduction intracardiaque d'origine médicamenteuses</b>	Des antiarythmiques, la quinine, des hypotenseurs centraux, les bêtabloquants, la digoxine, des inhibiteurs calciques bradycardisants, l'ivabradine, etc.

Dans ce chapitre, on va se focaliser sur les Torsades de pointes (TdP) d'origine médicamenteuses.

## 1. Torsades de pointes médicamenteuses (TdP)

### 1.1. Définition TdP

La première description a été faite par le Français Dessertenne en 1966, la TdP est une arythmie ventriculaire mettant en jeu le pronostic vital. C'est « un type de tachycardie ventriculaire polymorphe avec un rythme cardiaque anormal, qui présente des caractéristiques à l'électrocardiogramme (ECG) distinctes ; et associée à un allongement de l'intervalle QT et à des altérations de la repolarisation cardiaque. Responsable de près de 20 % des morts subites inexplicables » [38]. Provoquant des vertiges ou des syncopes et parfois des convulsions, mais pouvant parfois dégénérer en fibrillation ventriculaire, entraînant une mort cardiaque subite [39].



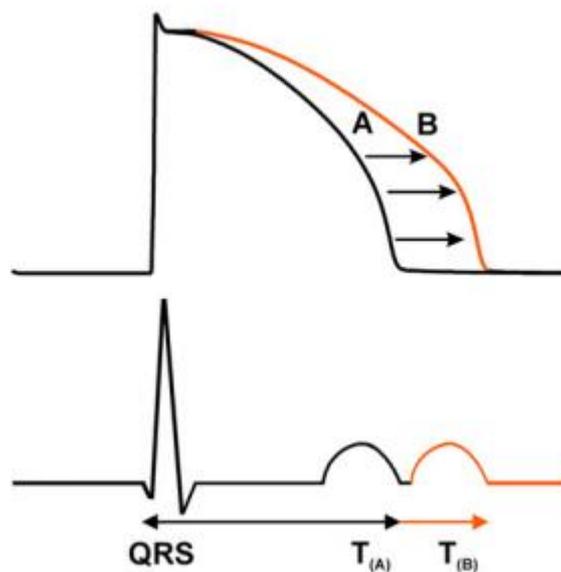
**Figure N°1: Torsades de pointes (une torsion) à l'ECG [40].**

### 1.2. Mécanisme de TdP

La TdP est associée à des modifications sur l'ECG notamment l'allongement de l'intervalle QT, il est extrêmement rare de voir une TdP sans allongement de l'intervalle QT qui est un indice d'un potentiel d'action ventriculaire prolongé [36]. L'intervalle QT reflète la durée du cycle complet dépolarisation-repolarisation ventriculaire, complexe QRS dépolarisation/ onde T repolarisation [42].

Au niveau cellulaire, deux sous-types de courant redresseur retardé potassique  $K^+$  essentiels participent à la repolarisation ventriculaire (*the delayed*

*rectifier current*)  $I_{Kr}$  rapide et  $I_{Ks}$  lent, le blocage de l'un ou l'autre peut prolonger le potentiel d'action (PA) [43]. Pratiquement, tous les médicaments qui prolongent l'intervalle QT bloquent l' $I_{Kr}$  [44]. Soit par blocage pharmacologique direct du canal ou par l'inhibition de la sous-unité hERG (une sous-unité du canal potassique impliqué dans ...) [45]. Ce blocage provoque un PA prolongé qui entraîne une post-dépolarisation précoce et une dispersion de la repolarisation, ces deux conséquences sont le substrat de TdP [41], qui peut être réversible ou compliqué vers une fibrillation ventriculaire (trouble du rythme grave, parfois associé à une mort subite).



**Figure N°2: (A) potentiel d'action myocardial et intervalle QT normal, (B) PA et intervalle QT prolongé [45].**

### 1.2.1. Courant $K^+$ de redressement retardé ( $I_{Kr}$ ) « *Delayed rectifier $K^+$ current* »

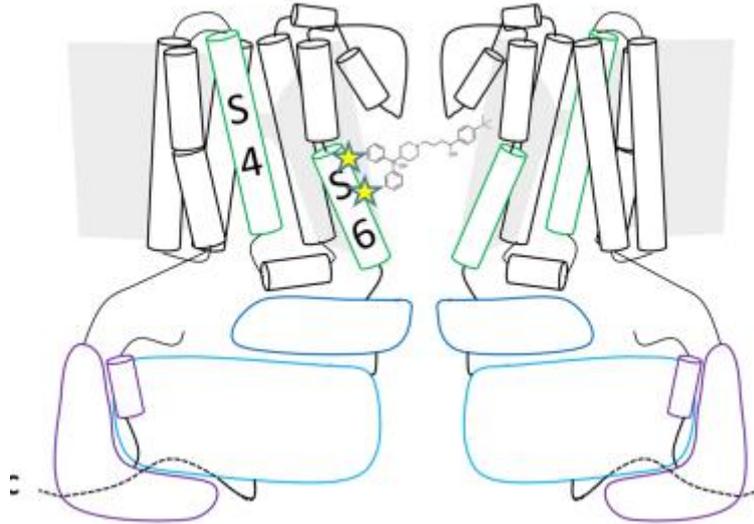
Le courant de redressement retardé «  $I_{Kr}$  » cardiaque est médié par le canal voltage-dépendant  $K_v11.1$  anciennement appelé hERG (de l'anglais : *human Ether-a-go-go-Related Gene*) codé par le gène *KCNH2*,  $I_{Kr}$  peut être distingué de  $I_{Ks}$  sur la base de sa cinétique d'activation plus rapide, de son potentiel de seuil plus négatif [46], une forte corrélation entre la capacité d'un médicament à bloquer l' $I_{Kr}$  et son potentiel à provoquer des arythmies ventriculaires et la mort subite a été retrouvée[47].

### 1.2.2. Structure des canaux hERG

HERG (Kv11.1) est le 11<sup>e</sup> membre de la famille des récepteurs K<sup>+</sup> voltage-dépendent (Kv). Comme les autres canaux Kv, hERG est homotétramère de 4 sous-unité alpha, chaque sous-unité contenant six domaines transmembranaires (S1-S6) : S1-S4 composent le domaine du capteur de tension, tandis que les segments S5, S6 forment le pore du canal [48]. En plus de la région membranaire, la protéine hERG contient un large domaine cytoplasmique NH<sub>2</sub>-terminal et COOH-terminal [49].

### 1.2.3. Blocage des canaux hERG et TdP

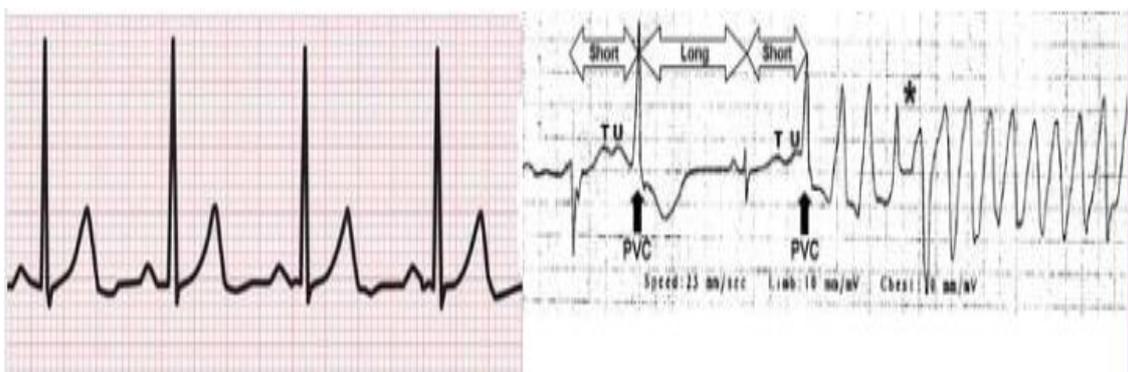
Le blocage des canaux hERG par des molécules de structures différentes suggèrent que hERG est structurellement différent des autres canaux Kv et qu'il y'a un site de liaison commun pour ces molécules. Le pore de canal (S5-S6) est l'emplacement du site de liaison qui contient des résidus aromatiques une Tyrosine en position 652(Tyr 652) et Phénylalanine 656(Phe 656) qui sont des déterminant important de la liaison de hERG pour une variété de composés structurellement diverses et les autres Kv ont des résidus aliphatiques Ile ou Val dans les positions équivalentes [50]. Un deuxième déterminant structurel clé de la sensibilité de hERG aux médicaments est une cavité interne plus grande pour le hERG que pour les autres canaux Kv en raison de l'absence dans hERG d'un motif proline (P-x-P) qui limite autrement la taille de la cavité interne, probablement en provoquant un pli dans les hélices internes (S6) [51].



**Figure N°3: Schéma représentatif de l'emplacement approximatif de Tyr652 et Phe656 (en étoile) dans la région des pores hERG [52].**

### 1.3. Caractéristiques de TdP à l'électrocardiogramme

Plusieurs éléments de l'ECG sont caractéristiques de la TdP, tout d'abord une torsion qui est la modification de l'amplitude et la morphologie des complexes QRS autour de la ligne isoélectrique, c'est une caractéristique typique de TdP. En plus de cette torsion, la TdP induite par les médicaments commence généralement par un schéma court-long-court QT consistant en un complexe ventriculaire prématuré (CVP) suivi d'une pause compensatoire puis un autre CVP [53].



**Figure N°4: à gauche ECG normal et à droite une TdP [53] [54].**

## 1.4. Relation entre TdP et syndrome du QT long

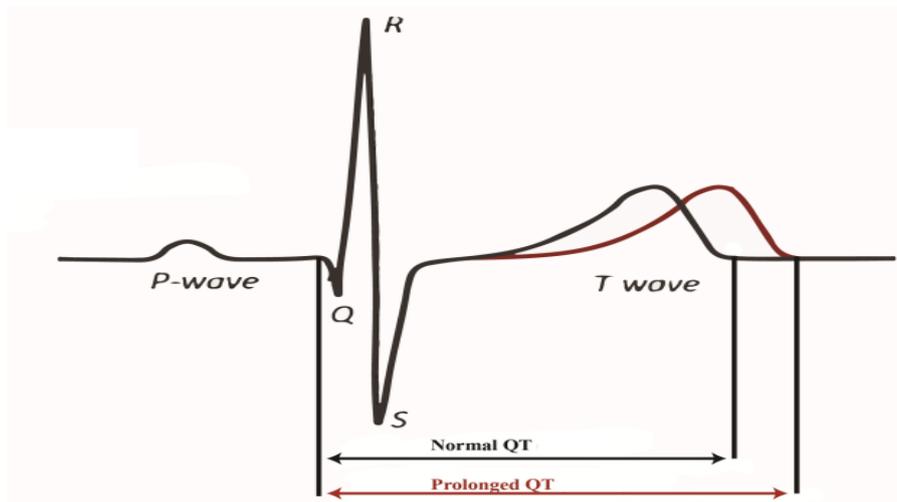
Le syndrome du QT long est défini par un allongement de l'intervalle QT à l'ECG, il peut être soit congénital ou acquis et la plupart des cas de syndromes de QT long sont acquis, bien que l'allongement de l'intervalle QT de toute cause puisse provoquer une TdP [55].

### 1.4.1. Allongement de l'intervalle QT

L'intervalle QT est considéré comme prolongé si l'intervalle QT corrigé (QTc) est  $>450$  millisecondes (ms) pour les hommes adultes,  $>470$  ms chez les femmes et  $>460$  ms chez les enfants de 1 à 15 ans [56].

L'allongement de l'intervalle QT médicamenteux est considéré comme la cause la plus fréquente de retrait du marché de médicaments au cours de la dernière décennie aux États-Unis et ailleurs [52] [53].

Un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG n'est qu'un indicateur de la prolongation de la phase de repolarisation du potentiel d'action ventriculaire ce qui augmente le risque de TdP [54]. Donc, ce syndrome ne représente pas de risque seul mais c'est un déterminant important de TdP, d'autres facteurs de risque doivent être pris en compte aussi [37].



FigureN° 5: Allongement de l'intervalle QT a l'ECG [60].

### 1.5. Facteurs de risque de TdP

Le risque de survenue de l'allongement de l'intervalle QT et/ou de TdP est très faible chez des patients qui n'ont aucun facteurs de risque, la majorité des patients présentent un intervalle QT prolongé marqué et/ou TdP médicamenteux présentent un ou plusieurs facteur(s) de risque [61].

Il existe plusieurs facteurs de risque qui contribuent au développement ou à l'aggravation du syndrome QT long, il est essentielle de les connaître afin d'éviter ou de minimiser le risque de survenue de cet effet indésirable, ainsi que pour l'identification des patients à risque [62].

Dans le tableau ci-dessous les facteurs de risque de l'allongement de l'intervalle QT sont identifiés avec un score qui permet de prédire et d'évaluer le niveau de risque ; ce score peut être utile pour orienter les décisions en matière de surveillance et de traitement. Plus il augmente plus le risque augmente, par exemple pour les patients hospitalisés, le risque est faible si le score est inférieur à 7, modéré entre 7-10, élevé si supérieur à 11 [63].

**Tableau 11: Facteurs de risque avec leurs scores pour les patients hospitalisés dans les unités de soins intensives et les patients hors unités de soins intensifs [63] [64].**

Facteurs de risque	Score de risque pour les patients hospitalisés dans les unités de soins intensives ( <i>ICU patients</i> ) [63]	Score de risque pour les patients hors unités de soins intensives ( <i>Non-ICU (MedSafetyScan default score)</i> ) [64]
Age supérieur ou égale 68ans	1	1
Sexe féminin	1	1
Utilisation d'un diurétique de l'anse	1	-
Kaliémie inférieur à 3.5mEq/L	2	3
Magnésémie inférieur à 1.5mEq/L	-	2
Calcémie inférieur à 8.5mEq/L	-	1
QTc acquis supérieur à 450ms	2	3
QTc supérieur à 500ms ou syndrome QT long congénital	-	8
Infarctus du myocarde	2 (aigue)	3 (aigue) 2 (antécédent)
Sepsis	3	-
Insuffisance cardiaque	3	3
Fibrillation auriculaire	-	3
Trouble des valves cardiaques	-	2
Hypertension	-	2
utilisation d'un ou de plusieurs médicament(s) allongeant l'intervalle QT	3	-
Médicaments à risque connu pour la TdP (chacun)	-	3
médicaments à risque possible de TdP (chacun)	-	1
médicaments à risque connu de TdP ayant des interactions avec le CYP1A2 et le CYP3A4	-	2
médicaments à risque possible de TdP ayant des interactions avec le CYP1A2 et le CYP3A4	-	1
score maximum	21	39

L'allongement de l'intervalle QT est un déterminant important du risque de TdP mais les autres FDR doivent être pris en considération surtout lors de la prise en charge clinique du patient [66].

**Tableau 12: Les facteurs qui augmentent le risque de torsades de pointes [65].**

Les types de facteurs de risque	Exemples
<b>Anomalies de l'ECG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QTc &gt;500 ms ou une augmentation de &gt;60 ms par rapport à l'ECG de base</li> <li>• Bradycardie</li> <li>• bloc cardiaque, bloc cardiaque incomplet avec pauses</li> <li>• Médicaments concomitants qui affectent les facteurs susmentionnés</li> </ul>
<b>Anomalies métaboliques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie</li> <li>• Insuffisance hépatique et/ou rénale</li> <li>• Médicaments concomitants qui affectent les facteurs susmentionnés</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde</li> <li>• Sexe féminin</li> <li>• Personnes âgées (plus de 60-65 ans)</li> </ul>

### 1.6. Détection préalable de TdP

Étant donné que les problèmes cardiaques, y compris l'allongement de l'intervalle QT/la survenue de torsades de pointes (TdP), étaient l'un des principaux défis de sécurité entre 1990 et 2006, les études liées au risque proarythmique des médicaments sont devenues très préoccupantes. En 2005, deux documents d'orientation sur l'évaluation non clinique (S7B) et clinique (E14) du risque cardiaque ont été publiés par *l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human (ICH)*. Depuis lors et après 2006, aucun nouveau médicament n'a été retiré du marché en raison de l'étiologie du TdP [66].

### **1.6.1. Évaluation non clinique du potentiel de retard de repolarisation ventriculaire (allongement de l'intervalle QT) par les médicaments**

La norme ICH S7B traite exclusivement l'évaluation du risque proarythmique, les tests recommandés à cet effet comprennent la mesure des courants ioniques dans des myocytes cardiaques isolés d'origine animale ou humaine, dans des lignées cellulaires cultivées ou dans des systèmes d'expression hétérologue utilisant des canaux humains clonés, les lignes directrices recommandent également que le potentiel d'action (PA) soit mesuré dans des préparations cardiaques isolées et que des indicateurs électro-physiologiques spécifiques de la durée du PA soient évalués chez des animaux anesthésiés, y compris les données ECG obtenues à partir d'animaux conscients ou anesthésiés après l'administration des nouvelles entités chimiques [67].

#### **1.6.1.1. Stratégie de test non clinique**

Les sections suivantes décrivent une stratégie générale de tests non cliniques pour évaluer le risque de repolarisation ventriculaire retardée et d'allongement de l'intervalle QT, qui est pragmatique et fondée sur les informations actuellement disponibles [68].

##### **1.6.1.1.1 Essai in vitro sur l'IKr**

Un test IKr in vitro évalue les effets sur le courant ionique à travers une protéine de canal IKr native ou exprimée, telle que celle codée par hERG [68].

##### **1.6.1.1.2. Essai in vivo sur l'intervalle QT**

Un test QT in vivo mesure les indices de repolarisation ventriculaire tels que l'intervalle QT, cela réduira l'utilisation d'animaux et d'autres ressources [68].

##### **1.6.1.1.3. Classe chimique/pharmacologique**

Il convient d'examiner si la substance d'essai appartient à une classe chimique/pharmacologique dont certains membres se sont révélés capables d'induire un allongement de l'intervalle QT chez l'homme (par exemple, les antipsychotiques, les antagonistes du récepteur H-1 de l'histamine, les fluoroquinolones). Ce facteur devrait, le cas échéant, influencer le choix du ou des composés de référence et être inclus dans l'évaluation intégrée des risques [68].

#### **1.6.1.1.4. Informations cliniques et non cliniques pertinentes**

Les informations complémentaires pour l'évaluation intégrée des risques peuvent inclure les résultats des études suivantes : études pharmacodynamiques, études de toxicologie/sécurité, études pharmacocinétiques, y compris les concentrations plasmatiques de la substance mère et des métabolites (y compris les données humaines si elles sont disponibles) études d'interaction médicamenteuse, études de distribution et d'accumulation dans les tissus, surveillance après la mise sur le marché [68].

#### **1.6.1.1.5. Études de suivi**

Les études de suivi ont pour but d'approfondir la compréhension ou d'apporter des connaissances supplémentaires concernant le potentiel de la substance d'essai pour la repolarisation ventriculaire retardée et l'allongement de l'intervalle QT chez l'homme, ces études peuvent fournir des informations supplémentaires concernant la puissance, le mécanisme d'action, la pente de la courbe dose-réponse ou l'ampleur de la réponse, les études de suivi sont conçues pour répondre à des questions spécifiques et, par conséquent, différents modèles d'études in vivo ou in vitro peuvent être appliqués [68].

Lorsque les résultats des études non cliniques ne sont pas cohérents et/ou que les résultats des études cliniques diffèrent de ceux des études non cliniques, il convient de procéder à un examen rétrospectif et les études non cliniques de suivi peuvent être utilisées pour comprendre la base des divergences [68].

#### **1.6.1.1.6. Évaluation intégrée des risques**

L'évaluation intégrée des risques est l'évaluation des résultats des études non cliniques y compris les résultats des études de suivi et d'autres informations pertinentes, l'évaluation intégrée des risques doit reposer sur des bases scientifiques et être adaptée à la substance testée [68].

#### **1.6.1.1.7. Preuve du risque**

La preuve du risque est la conclusion générale de l'évaluation intégrée du risque qu'une substance d'essai retarde la repolarisation ventriculaire et allonge l'intervalle QT chez l'homme [68].

## 2. Médicaments torsadogènes

Une liste croissante des médicaments qui peuvent allonger l'intervalle QT et provoquer des torsades de pointes (TdP). Des médicaments (Tableau N°13) ont été retirés du marché américain et d'autres marchés mondiaux à la suite de décès associés au TdP [69].

**Tableau N°13: Liste des médicaments retirés du marché américaine et d'autres marchés à la suite de décès associés au TdP [70].**

Classe des médicaments	Médicaments à risque connu de TdP retirés du marché
Antibiotiques	Sparfloxacin Gatifloxacin Grepafloxacin
Antihistaminiques	Astémizole Terfénadine
Stimulant gastro-intestinal	Cisapride
Agoniste opioïde	Lévométhadyl acétate
Antipsychotiques	Mesoridazine
Antipémiqes	Probucol

Cependant, il existe encore des médicaments susceptibles d'induire TdP, ces médicaments sont classés dans CredibleMeds® sous 4 catégories :

Médicaments à risque connu de TdP, ces médicaments allongent l'intervalle QT et sont clairement associés à un risque connu de TdP, même lorsqu'ils sont pris conformément aux recommandations et sont au nombre de 57 médicaments, Le tableau N°13 présente une liste non exhaustive des médicaments à risque connu de TdP [70].

Médicaments à risque possible de TdP, ces médicaments peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT, mais il n'existe actuellement aucune preuve d'un risque de TdP lorsqu'ils sont pris conformément aux recommandations et sont au nombre de 144 médicaments [70].

Médicaments à risque conditionnel de TdP Ces médicaments sont associés au TdP, mais uniquement dans certaines conditions d'utilisation (par exemple, en cas de dose excessive, chez des patients présentant des troubles tels que l'hypokaliémie, ou lorsqu'ils sont pris avec des médicaments qui interagissent) ou en créant des conditions qui facilitent ou induisent le TdP (par exemple, en inhibant le métabolisme d'un médicament allongeant l'intervalle QT ou en provoquant un déséquilibre électrolytique qui induit le TdP) et sont au nombre de 53 médicaments [70].

Médicaments à éviter en cas de syndrome du QT long congénital, ces médicaments présentent un risque élevé de TdP pour les patients atteints de SQTLC et comprennent tous les médicaments des trois catégories ci-dessus plus d'autres médicaments qui n'allongent pas l'intervalle QT en soi mais qui présentent un risque spécial en raison de leurs autres effets [70].

Il y'a aussi les médicaments non classés, Ces médicaments ont été examiné par CredibleMeds, mais les données disponibles à ce jour n'ont pas permis de les classer dans l'une ou l'autre des catégories de risque de torsades. Cela ne signifie pas que ces médicaments ne présentent pas de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de torsades de pointes, étant donné qu'il n'a peut-être pas été testé de manière adéquate pour ces risques chez les patients [70].

**Tableau N°14: Médicaments de la classe des antibiotiques et des Antiarythmique qui ont un risque connu de TdP [70].**

Classe des médicaments	Les médicaments à risque connu de TdP	Cas de TdP mentionnés	Voies d'administration liées à l'effet torsadogènes
Les Antibiotiques	Ciprofloxacine	Oui	Oral et injectable
	Azithromycine	Oui	Oral et injectable
	Roxithromycine	Pas d'information	Oral
	Moxifloxacine	Non	Oral et injectable
	Levofloxacine	Oui	Oral et injectable
Les Antiarythmique	Ibutilide	Oui	Injectable
	Dronedarone	Oui	Oral
	Nifekalant	Pas d'information	Injectable
	Hydroquinidine	Pas d'information	Oral
	Quinidine	Oui	Oral et injectable
	Disopyramide	Oui	Oral et injectable
	Amiodarone	Oui	Oral et injectable
	Sotalol	Oui	Oral
	Procainamide	Oui	Oral et injectable

### 3. Prise en charge des TdP d'origine médicamenteuse.

Les épisodes prolongés de torsades de pointes (TdP) qui sont associés à une hypotension sévère ou à un arrêt cardiaque doivent être arrêtés par une cardioversion électrique. Le but du traitement est de stabiliser le muscle cardiaque en utilisant du sulfate de magnésium et de raccourcir la phase de repolarisation en augmentant la fréquence cardiaque à l'aide de médicaments chronotropes tels que l'isoprotérénol (isoprénaline) ou la stimulation cardiaque. Bien que certains médicaments antiarythmiques puissent apporter des avantages, certains, en particulier les agents de classe 1A et de classe 3, peuvent aggraver l'arythmie. Il est important de traiter les facteurs responsables et les facteurs de risque modifiables tels que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie. En cas de TdP, l'administration de sulfate de magnésium est actuellement recommandée en premier traitement. La stimulation

transveineuse permet d'augmenter la fréquence cardiaque, d'éviter les pauses et peut supprimer ou éliminer les épisodes de TdP [39].

# **Partie pratique**

## 1. Objectifs de la thèse

L'objectif de notre travail est d'approfondir notre compréhension de ce risque cardiaque spécifique et d'identifier les facteurs de risque spécifiques liés à cette condition.

Des objectifs secondaires ont été tracés pour satisfaire cet objectif :

- Collecter et analyser les données disponibles sur l'association entre la prise d'antibiotiques et la survenue de torsades de pointes ;
- Faire un listing des nouvelles interactions médicamenteuses (IAMs) qui augmentent le risque de TdP ainsi que le mécanisme de cette interaction ;
- Identifier les nouveaux facteurs de risque liés à cet EI ;
- Identifier les sous-groupes de patients particulièrement vulnérables aux TdP et à l'allongement de l'intervalle QT ;
- Collecter les recommandations des auteurs sur les stratégies de prévention destinées aux professionnels de la santé et aux patients.

## 2. Matériels

- Les bases de données : PubMed, Springer, Sciencedirect.
- Le guide PRISMA 2009 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2009:
- Utilisations d'une traduction française par Michel Geda [71].
- Base de données Crediblemeds® : pour identifier les médicaments torsadogènes [70].
- Classeur Excel 2010 : pour les formulaires préétablis des publications retenues et exclus au deuxième tri.

## 3. Méthode

Afin de répondre aux objectifs fixés, nous avons opté pour la réalisation d'une revue systématisée de la littérature scientifique qui traite le sujet de la survenue de TdP et d'allongement de QT suite à la prise d'antibiotique.

### 3.1. Stratégie de recherche

La recherche a été menée sur les bases de données suivantes : SPRINGER sur SNDL, PubMed, SCIENTIFIEDIRECT sur SNDL, à partir de 2018 jusqu'à 2023, dont la période de

recherche couverte pour chaque base de donnée est : PubMed de 26/04/2023 à 03/05/2023, Springer de 09/05/2023 à 19/05/2023 et Sciencedirect de 17/05/2023 à 31/05/2023.

La recherche a été effectuée en utilisant des mots-clés et du vocabulaire contrôlé (tels que les termes MeSH (*Medical Subject Headings*)). Pour chaque base de données, les mots-clés de recherche utilisés ont été divisés en deux concepts : les termes liés à la survenue de 'torsade de pointes' et d'allongement du QT et les termes associés à l'utilisation d'antibiotiques combinés par les opérateurs booléens « OU » et « ET ». Les termes de recherches incluent : « torsades de pointes », « antibiotics », « hypokalemia », « bradycardia », « long QT syndrome ».

### **3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les études ont été considérées comme éligibles si elles rapportaient sur le risque de l'allongement de l'intervalle QT et/ou torsades de pointes (TdP) induits par des antibiotiques. Les publications à partir de 2018 jusqu'à 2023 en anglais et en français sont inclus, les autres langues sont exclus. On a choisis les 5 dernières années pour concentrer notre recherche sur des publications récentes comme les dernières revues systématiques sur le sujet datent de 2018/2019 ; et aussi l'utilisation des antibiotiques dans les protocoles du traitement du COVID-19 au cours de cette période a augmenté.

Nous avons exclu les types de publications suivants : livres et chapitres des livres, commentaires, correspondances, encyclopédie, éditorial, *examination*. De même, nous avons exclu les publications qui concernent des patients à haut risque : patients qui présente déjà une TdP et/ou allongement de l'intervalle QT acquis ou congénital avant la prise de l'antibiotique ; ainsi que les patients ayant 2 ou plus de ces facteurs de risque de TdP : infarctus du myocarde, sepsis, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire.

### **3.3. Sélection des études**

Cette étape consiste à appliquer les critères d'inclusion et d'exclusion à toutes les études que nous avons repérées ce qui permettra d'éliminer les articles qui ne sont pas pertinents pour notre sujet. La sélection des études a été faite par trois examinateurs manuellement et indépendamment, chacun pour une base de données, et faite en deux étapes.

La première étape - premier tri - est basée sur le titre et le résumé seulement, à cette étape on a sélectionné toutes les études qui rapportent l'allongement de l'intervalle QT et/ou TdP associées à un (des) antibiotique(s), un classeur Excel a été créé afin de regrouper les publications retenues au deuxième tri et un autre pour les publications exclues (Annexe N°).

La deuxième étape - deuxième tri - est basée sur la lecture du texte intégral afin d'exclure les études qui ne répondent pas aux critères d'inclusion.

### **3.4. Extraction des données**

Les publications retenues sont lus librement et indépendamment par les examinateurs, les divergences ont été résolues par consensus entre les trois examinateurs après discussion et si aucun consensus n'a été atteint, la promotrice a été consultée.

Nous avons utilisés pour la collection des données des formulaires préétablis dans un classeur Excel, un pour les rapports de cas (*case reports*) et un pour les autres types de publications.

Les données ont été extraites pour les caractéristiques ci-dessous :

➤ Pour les rapports de cas :

- 1- Informations générales sur la publication : titre, nom des auteurs, année de publication.
- 2-Antibiotique(s) étudié : nom, posologie, voie d'administration, durée de traitement, motifs de prescription, à risque connu torsadogène ou non selon Crediblemeds® [70].
- 3-Médicaments associées : nom des médicaments, à risque connu torsadogènes ou non selon Crediblemeds® [70].
- 4-Antécédents du patient.
- 5-Détection de l'effet indésirable : symptômes, mécanisme, tests complémentaires : ECG, biologie. Présence des facteurs de risque avant l'antibiothérapie.
- 6-Evolution du patient.
- 7 Mesures prises.

➤ Pour les autres types de publication :

1-Informatins générales sur la publication : titre, nom des auteurs, type de publication, année de la publication.

2-Méthodologie de l'étude : méthode de collecte de données, méthode statistique utilisée, population étudiée.

3-Antibiotiques étudiés : nom, voie d'administration, à risque connu torsadogènes ou non selon Crediblemeds [70].

4-Médicaments associés : nom, à risque connu torsadogènes ou non selon Crediblemeds [70].

5-Résultats de l'étude.

6-Conclusion des auteurs.

7-Publication pharmacovigilance.

Les données qui ne sont pas mentionnés dans les publications sont marquées « Non reporté » dans les cases du tableau.

Les auteurs n'ont pas été contactés pour obtenir des informations complémentaires.

### **3.5. Synthèse des résultats**

Les données, comme reportées par leurs auteurs correspondants, ont été résumées dans des tableaux puis étudiées d'une manière statistique en utilisant le programme Microsoft Excel 2010. Les critères à étudier d'une manière statistique sont :

- Pour les autres types de publication :
  - Type de publication
  - Année de publication
  - Antibiotique employé, la connaissance ultérieure de son risque torsadogène et son inclusion dans le schéma de traitement du COVID
  - La présence de FDR ou l'identification de certains d'entre eux y compris les IAMs.
  - La présentation textuelle des résultats s'est concentré sur l'impact des mesures préventives (surveillance systématique de l'ECG) sur la survenue d'EI grave.

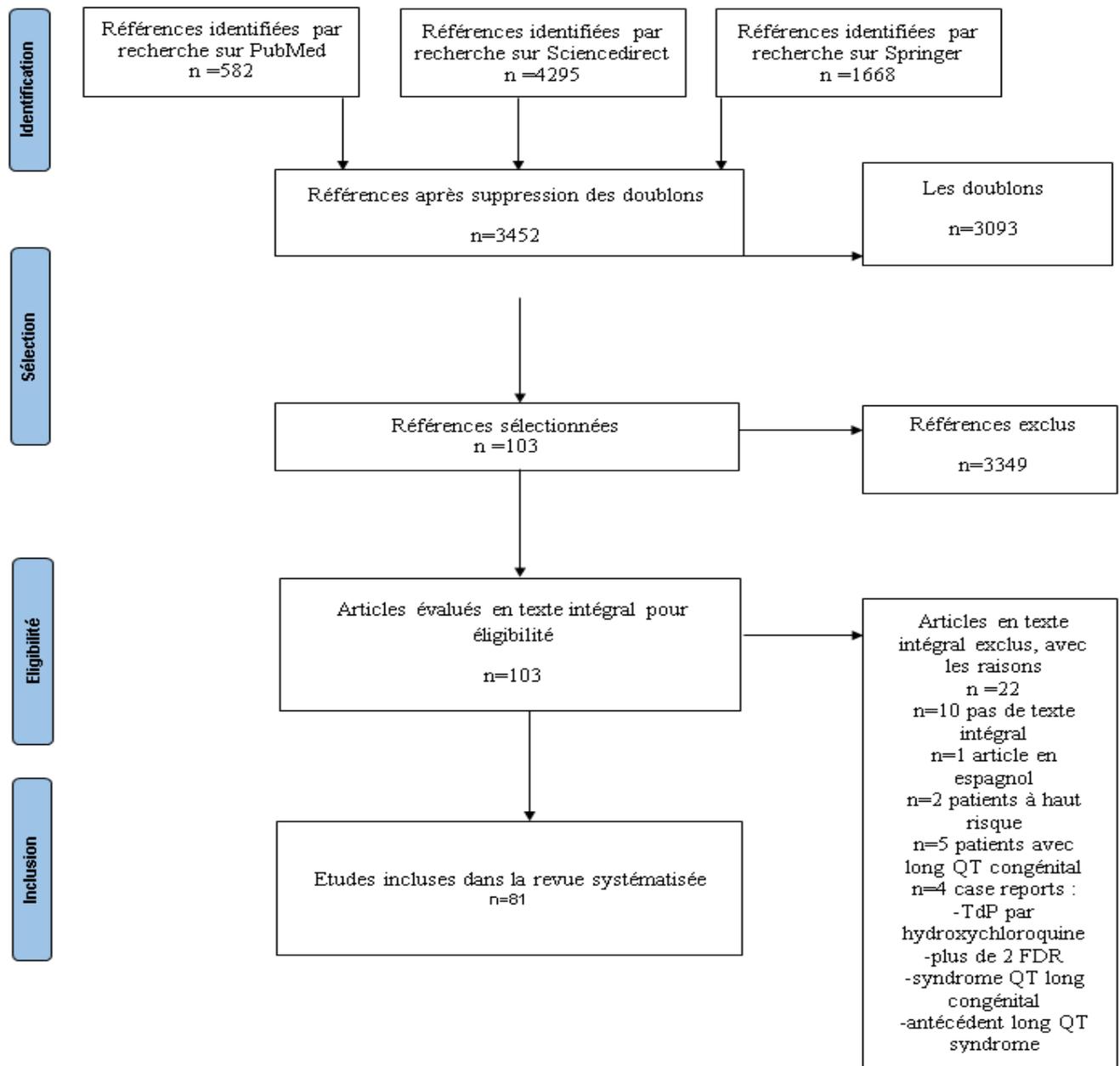
➤ Pour les rapports de cas :

La présentation textuelle des résultats s'est concentré sur l'antibiotique utilisé et la connaissance ultérieure de son risque torsadogène ainsi que les mesures prises.

## **4. Résultats**

### **4.1. Sélection des études**

Comme le montre la figure N°6, au total 6546 publications ont été récupérées lors de notre recherche dans les trois bases de données, après suppression des doublons il en restait 3452 publications à trier. Parmi ces dernières 103 sont sélectionnées et 3349 sont exclues après la lecture du titre et du résumé. Les publications exclus à cette étape ne répondent pas aux critères d'inclusion ou sont hors sujet. Ensuite et après la lecture du texte intégral, 81 publications sont incluses dans la revue systématique et 22 sont exclues pour les raisons suivantes : absence de texte intégral (10), article en espagnol (1), patients à risque élevé (2), patients avec syndrome du QT long congénital (5) et quatre(4) rapport de cas : TdP causée par hydroxychloroquine, patient avec plus de deux facteur de risque, patient avec syndrome de QT long et patient avec antécédent du QT long.



**Figure 6: Diagramme de flux PRISMA**

## 4.2. Caractéristiques des études sélectionnées

Tableau N°15: Caractéristiques détaillées des études incluses dans la revue systématique.

Réf	Type de l'étude	Date	Taille de l'étude	Période de suivi	Age	Sexe	COVI D-19
[72]	Etude de cohorte	2021	2403 patients	5 mois	59.6 ± 16.4. intervalle, 18-99 ans	Sexe masculin 1303 patients	Oui
[73]	Etude de cohorte	2020	251 patients	Maximum 8 jours	(ans) 64 ± 13	Hommes : 75	Oui
[74]	Etude de cohorte	2018	73 cas	janvier 2008- décembre 2017	NR	NR	Oui
[75]	Etude de cohorte	2020	6 476 patients	1 mois et demi	63,9 ± 15,2 ans	Hommes : 3980 (61,5%)	Oui
[76]	Etude de cohorte	2020	50 patients	18 mars 2020 au 25 mars 2020	Age médiane : 68 ans (intervalle interquartile [IQR], 53-81 ans)	55,2 % hommes	Oui
[77]	Etude de cohorte	2020	196 patients	du 19 mars au 1er mai	Âge (années) 67,7 ± 14,46	Sexe féminin 76 (38,8%)	Oui

[78]	Etude de cohorte	2020	1061 patients	Du 3 au 31 mars	âge moyen 43,6 ans – intervalle de 14 à 95 ans	46,4 % d'hommes	Oui
[79]	Etude de cohorte	2021	168 patients	entre le 31 mars et le 8 mai.	(± 66,2 ans)	femme: 70, homme: 98	Oui
[80]	Etude de cohorte	2021	415 patients	entre le 13 mars et le 6 avril 2020	Âge (années) 65± 15	Femmes : 178	Oui
[81]	Etude de cohorte	2021	279 patients	1er janvier 2020 jusqu'au 1er mai 2020	62±17	Hommes 145 (52%)	Oui
[82]	Etude de cohorte	2021	Plus de 145 000	de 2005 à 2018	NR	NR	Oui
[83]	Etude de cohorte	2019	400 patients	1 an	<30 ans : 80 31-40 ans : 32 41-50 ans : 76 51-60 ans : 107 >60 ans : 105	Homme 180 (45%), Femme 220 (55%)	Non
[84]	Etude de cohorte	2022	42 patients	1er juillet 2019-31 décembre 2020	L'âge moyen : 32,5± 11,9 ans (de 16 à 59 ans).	femmes: 18 (42,9 %)	Non
[85]	Etude de cohorte	2022	45 patients	Septembre 2019 à février 2020	18-65 ans	femme: 22 hommes: 23	Non

[86]	Etude de cohorte	2019	240 patients	de janvier 2012 à décembre 2015	âge moyen 79,5 ans	femmes: 50,8 %	Non
[87]	Etude de cohorte	2020	200 patients	entre janvier et décembre 2015	L'âge médian 78 ans (intervalle interquartile [IQR] 68-85)	Sexe (féminin) 102 (51.0%)	Non
[88]	FAERS	2021	551 018 rapports	7mois	-	-	Oui
[89]	FAERS	2021	Plus de 13,3 millions de rapports FAERS	1969 jusqu'à Q3/2019	NA	NA	Non
[90]	FAERS	2019	2 042 801 rapports	1er janvier 2015 au 31 décembre 2017	patients TdP/QTP : âge médian de 55 ans.	Femmes : 60 % des rapports de TdP/QTP	Non
[91]	FPVD ( <i>French national pharmacovigilance database</i> )	2020	120 déclarations	1 mois	64,3 ± 13,4 ans [médiane 65]	hommes (76,7 % ; 92 patients)	Oui
[92]	NHS ( <i>National Health Service</i> )	2020	28 825 698 prescriptions d'antibiotiques par voie orale	Entre 2010 et 2017	NA	NA	Oui
[93]	NHS	2020	NR	2010 au 2017	NA	NA	Non

[94]	JADER ( <i>Japanese Adverse Drug Event Report</i> )	2022	3410 entrées de données	Entre avril 2004 et Octobre 2021	NR	NR	Non
[95]	Données Vigibase	2020	167 121 rapports	NR	NR	NR	Oui
[96]	Revue systématique(RS)	2021	391 études examinées	Aucune restriction de date	NA	NA	Non
[97]	RS	2021	25 études	20 ans	NA	NA	Non
[98]	MA	2018	NR	1966 et mars 2017	NA	NA	Non
[99]	Méta-analyse	2023	2 méta-analyses	NR	NA	NA	Oui
[100]	MA	2019	3491	effectuée le 14 mars 2018, sans restriction de date	NA	NA	Non
[101]	Etude cas-témoins	2020	22 patients	24 heures	Agés < 80ans, 22 (âge médian 64)	22 : 82% hommes	Oui
[102]	Etude cas-témoins	2021	112 patients	moyenne de 13,6±7,4 jours	l'âge moyen : 66,9 ± 12,7 ans	femme: 33	Oui
[103]	Etude cas-témoins	2019	2 millions participants  Arythmie grave (n = 7567)	De janvier 2008 à décembre 2013.	Âge, médiane (IQR) 77 (63-84)	Sexe masculin , 4463 (59.0%)	Non

[104]	Etude cas-témoins	2018	73 cas	janvier 2008-décembre 2017	NR	NR	Non
[105]	Etude cas-témoins	2020	613 patients	1er mars 2020 et 25 avril 2020	Âge (années) 57 ± 13	Sexe masculin 385 (63%)	Oui
[106]	Etude transversal	2019	283 patients	mai 2015 à juillet 2016	âge moyen : 57,5 ± 16,7 ans	Hommes : 54.4%	Non
[107]	Etude transversal	2019	1 235 000 visites de soins ambulatoires	2003-2011	adultes (âgés de 18 ans et plus)	NR	Non
[108]	Etude transversal	2022	1682 patients	Du 1er octobre 2016 au 31 décembre 2018	(de 0 à 18 ans)	femme: 536, homme: 1146	Non
[109]	Questionnaire	2020	489 répondants	20 jours	-	-	Oui
[110]	Essai clinique	2022	119 volontaires sains	3 jours	18 à 55 ans	hommes et femmes	Non
[111]	Essai clinique	2018	72 patients	9 jours	de 20 à 60 ans	homme: 36, femme: 36	Non
[112]	Essai clinique	2020	111 patients	Entre le 24 avril et le 8 mai 2020	16-59ans	Femmes : 60	Oui
[113]	Essai clinique	2022	21 patients	7-14 jours	Âge [années] Moyenne hommes 25,8 femmes 27,1	11 femmes, 10 hommes	Non

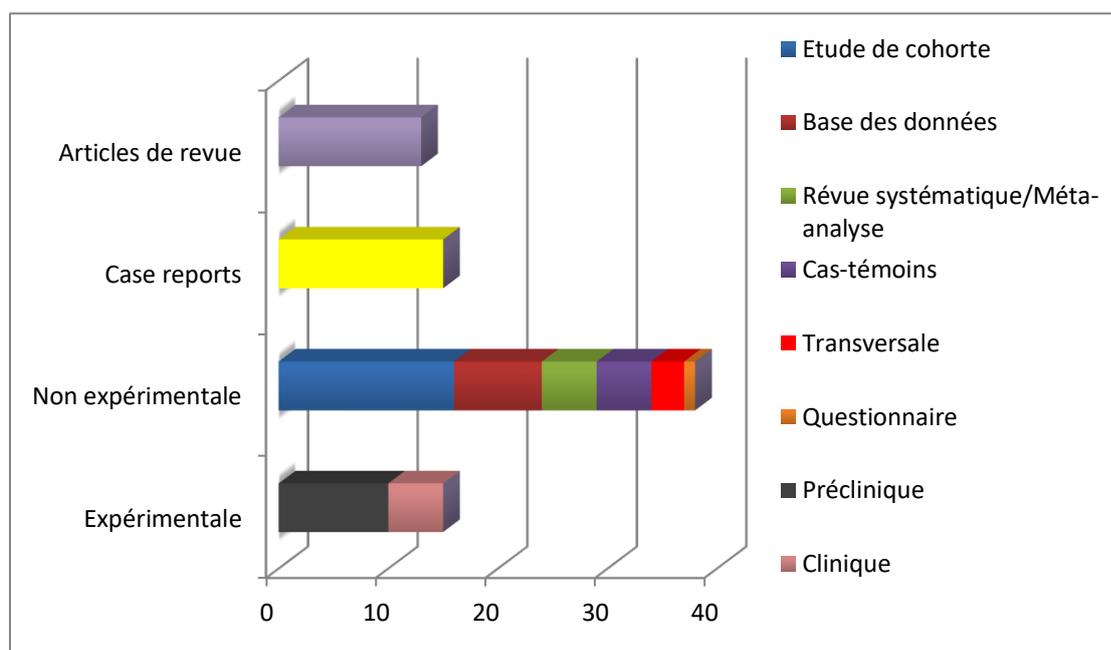
[114]	Essai clinique	2019	64 sujets	15 jours	adultes âgés de 18 à 50 ans	hommes ou femmes	Non
[115]	Etude préclinique	2019	NR	NR	NR	NR	Non
[116]	Etude préclinique	2022	6 chiens beagle par groupe	NR	Adulte : 8-24mois	Mâles et femelles	Non
[117]	Etude préclinique	2020	3 singes cynomolgus (voie IV) et 6 singes (VO)	NR	3-6Kg	2 male et 1 femelle (IV) ; 5 male et 1 femelle (VO)	Non
[118]	Etude préclinique	2018	4 microminiporcs	NR	11 ± 1 mois	Males	Non
[119]	Etude préclinique	2022	-	NR	-	-	NON
[120]	Etude préclinique	2021	NA	NR	NA	NA	Oui
[121]	Etude préclinique	2020	35 cœurs de lapins	NR	NR	Femelles	Non
[122]	Etude préclinique	2018	NR	NA	NA	NA	Non
[123]	Etude préclinique	2018	NA	NA	NA	NA	Non

[124]	Etude préclinique	2019	NA	NA	NA	NA	Non
[125]	Case report (CR)	2019	1	1 jour	84ans	Femme	Non
[126]	CR	2020	1	4 jours	85ans	Homme	Non
[127]	CR	2018	1	9 jours	62ans	Femme	Non
[128]	CR	2020	1	18 jours	37 ans	Femme	Non
[129]	CR	2019	1	NR	NR	NR	Non
[130]	CR	2020	1	5 jours	NR	NR	Oui
[131]	CR	2020	1	5 mois	37 ans	Femme	Non
[132]	CR	2018	1	1 mois	84 ans	Femme	Non
[133]	CR	2020	1	NR	64 ans	Femme	Oui
[134]	CR	2021	1	3 jours	77 ans	Femme	Non
[135]	CR	2019	1	2 jours	32ans	Femme	Non
[136]	CR	2020	1	4 jours	NR	NR	Oui
[137]	CR	2020	1	NR	55 ans	Femme	Oui
[138]	CR	2020	1	NR	66 ans	Femme	Oui
[139]	CR	2018	1		26 ans	Femme	Non
[140]	Article de revue	2020	-	-	-	-	Oui

[141]	Article de revue	2020	-	-	-	-	Oui
[142]	Article de revue	2018	-	-	-	-	Non
[143]	Article de revue	2020	-	-	-	-	Oui
[144]	Article de revue	2020	-	-	-	-	Oui
[145]	Article de revue	2020	-	-	-	-	Non
[146]	Article de revue	2022	-	Pas de limite / en fonction de l'année de publication	Moins de 5 ans	-	Non
[147]	Article de revue	2019	-	-	-	-	Non
[148]	Article de revue	2022	-	-	-	-	Non
[149]	Article de revue	2021	-	-	-	-	Oui
[150]	Article de revue	2021	NA	-	-	-	Oui
[151]	Article de revue	2021	-	-	-	-	Oui
[152]	Article de revue	2021	-	2005 à 2019	-	-	Non

**NA : non applicable ; IV : intraveineuse ; VO : voie orale ; CR : case report ; NR : non reporté**

#### 4.2.1. Répartition des publications incluent selon le type de l'étude

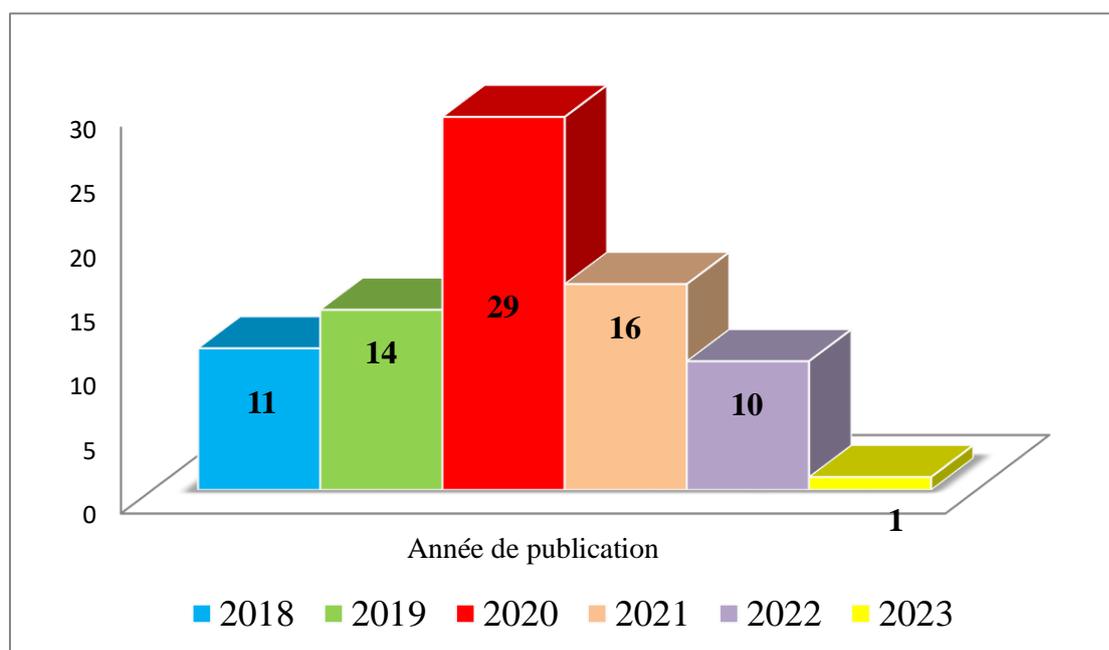


**Figure N° 7: Répartition des publications incluent selon le type de l'étude.**

#### Commentaire

Les études incluses sont réparties en quatre grandes catégories : les études non expérimentales 38 études, et les études expérimentale 15, *Case reports* 15 et 13 articles de revue.

#### 4.2.2. Répartition des publications incluent selon l'année de publication



**Figure N° 8: Le nombre de publication par année de publication**

#### Commentaire

Parmi les 81 publications incluses dans la revue systématisée, la majorité sont publiées en 2020 : 29 (35.80%). La figure N°8 résume la répartition des publications selon l'année de publication.

### 4.3. Antibiotiques concernés

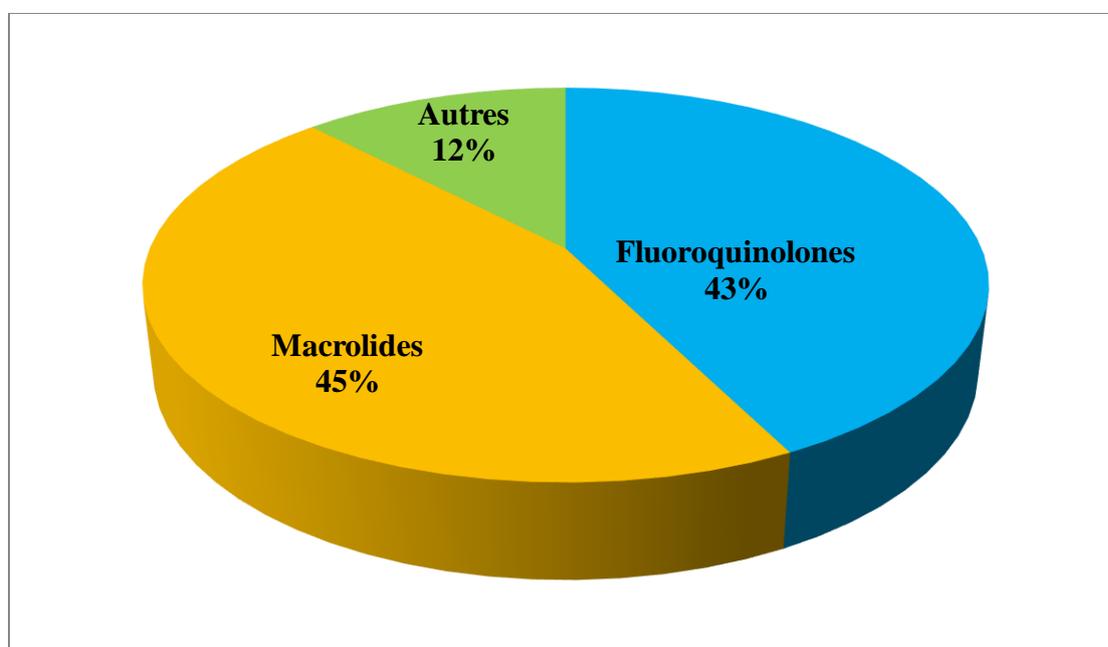
Tableau N° 16 : Les différents antibiotiques étudiés avec leur nombre d'apparition.

Classes	Nom	Nombre d'apparition
<b>Macrolides</b>	Azithromycine	52
	Erythromycine	7
	Clarithromycine	7
	Roxithromycine	1
<b>Fluoroquinolones</b>	Moxifloxacin	22
	Ofloxacin	4
	Norfloxacin	2
	Ciprofloxacin	11
	Levofloxacin	13
	Gatifloxacin	4
	Gémifloxacin	2
	Grépafoxacin	1
	Sparfoxacin	2
	Loméfoxacin	1
	Enoxacin ou péfoxacin	1
<b>Autres</b>	Bédaquiline	1
	Linézolide	1
	Amikacine	1
	Imipenème/cilastatine	1
	Pénicilline	1
	Amoxicilline/clavulanate	1
	Meropenem	1
	Ceftriaxone	3
	Céfidéocol	1
	Métronidazole	1
	Vancomycine	1
Néomycine/polymexine-B	1	
Lefamulin	1	

	Cotrimoxazole	1
	Doxycycline	1
<b>Total</b>	30 antibiotiques	148 fois

### Commentaire

Dans les 81 publications incluses, 30 antibiotiques ont été étudiés parmi lesquelles 4 macrolides, 11 fluoroquinolones et 15 des autres classes d'antibiotiques. Tandis que certains antibiotiques sont apparus plusieurs fois, l'azithromycine est l'antibiotique le plus étudiée (Tableau N°16).

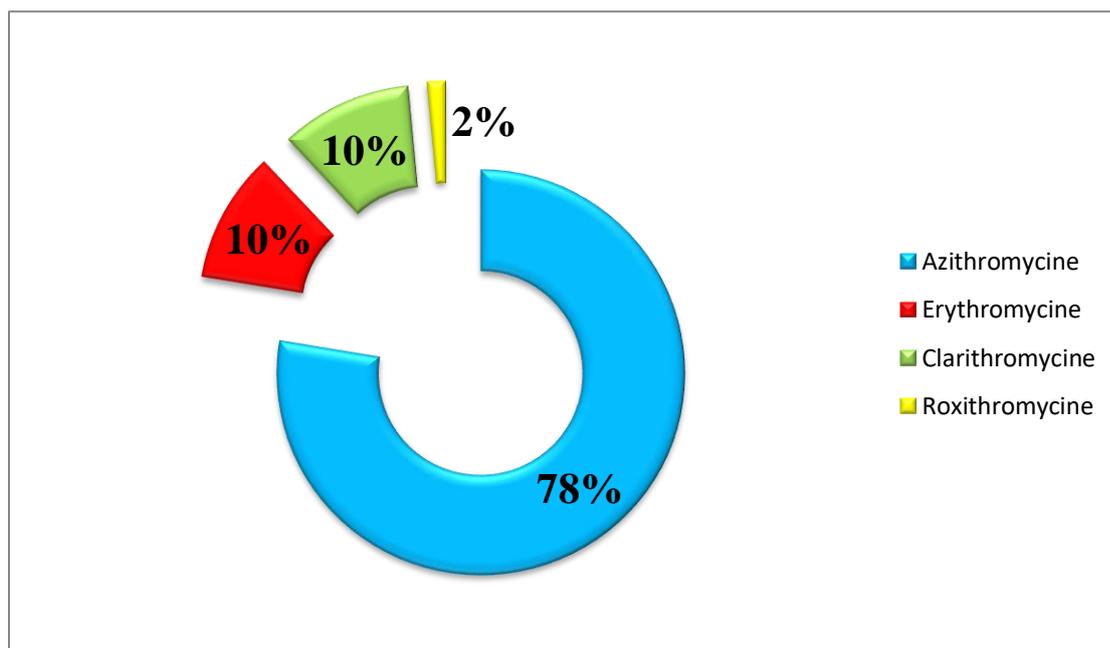


**Figure N° 9 : Répartition des antibiotiques par famille.**

### Commentaire

Les antibiotiques étudiés sont représentés par deux familles les macrolides apparus 67 fois (45%) et les fluoroquinolones apparus 63 fois (43%) (Figure N°9).

### 4.3.1. Macrolides

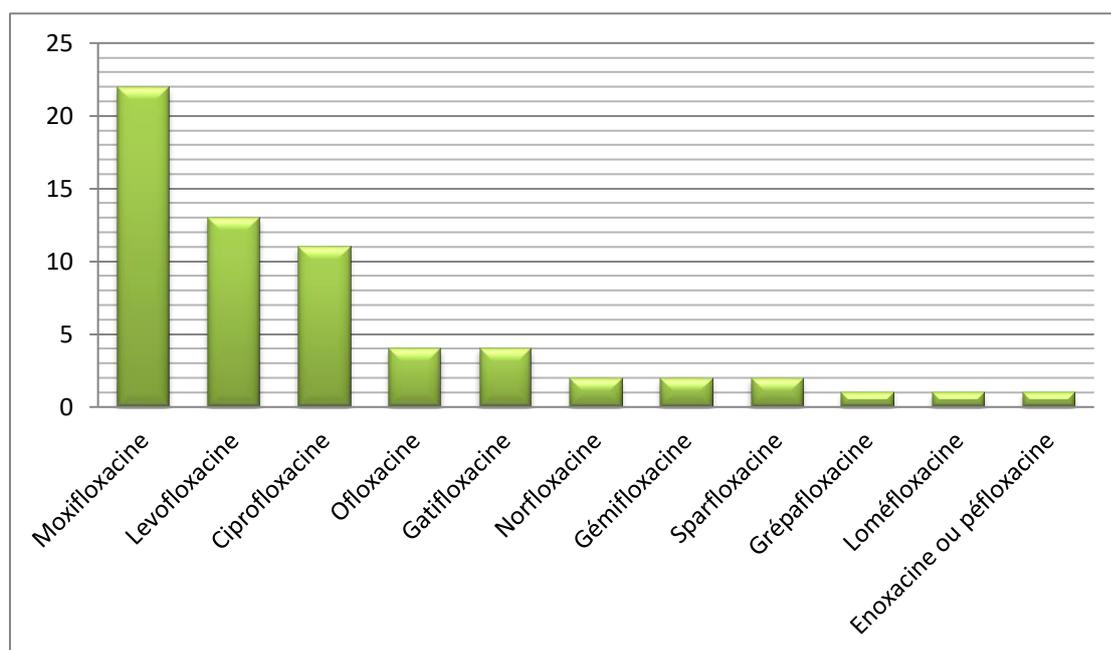


**Figure N° 10: Répartition des macrolides selon leur nombre d'apparition dans les études.**

#### Commentaire

Les macrolides sont représentés principalement par l'Azithromycine apparus 52 fois (77.61%) (Figure N°10).

### 4.3.2. Fluoroquinolones

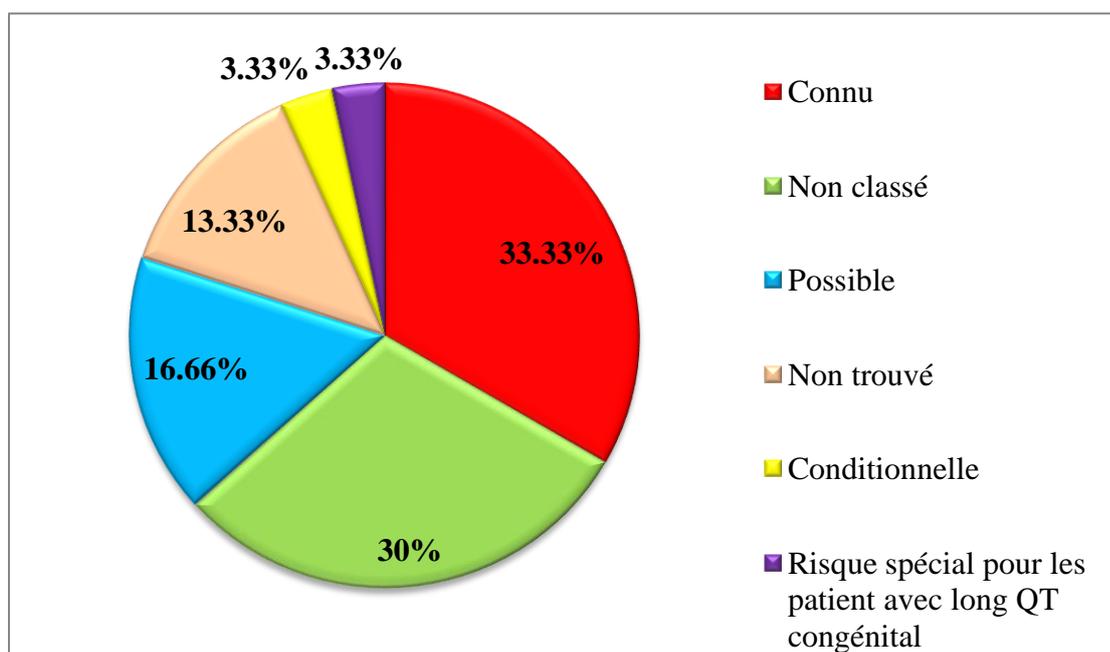


**Figure N° 11: Répartition des fluoroquinolones selon leur nombre d'apparition dans les études.**

#### Commentaire

Les fluoroquinolones sont représentés par la moxifloxacin apparus 22 fois (34.92%) (Figure N°11).

### 4.3.3. Répartition par risque.



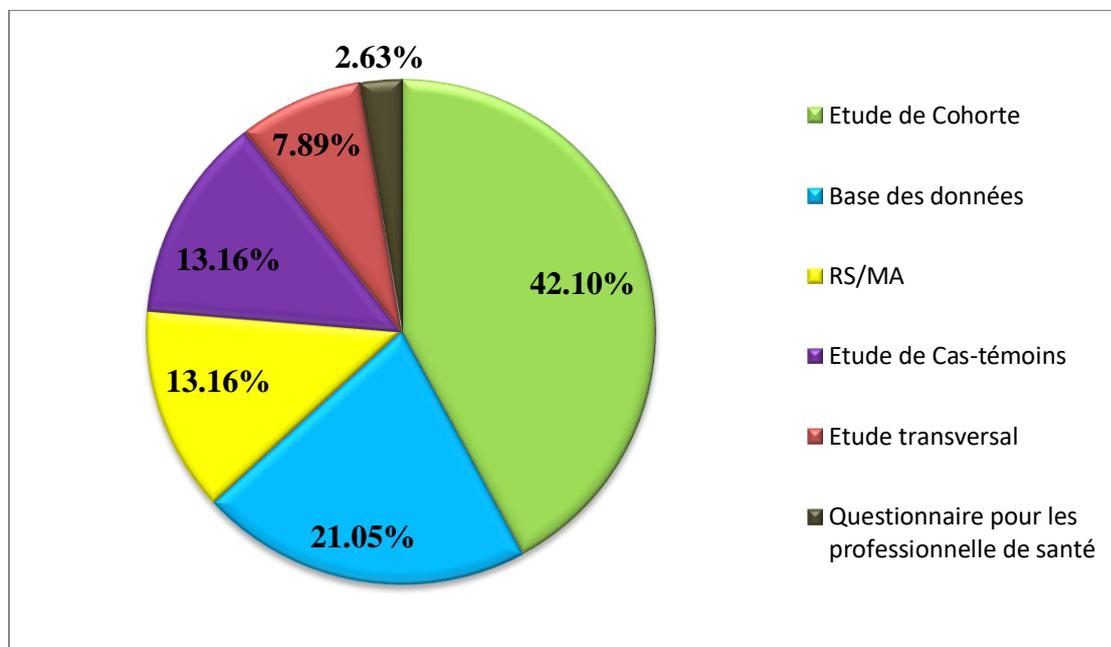
FigureN° 12: Répartition des antibiotiques étudiés selon le risque torsadogène

#### Commentaire

La majorité des antibiotiques étudiés sont à risque connu de TdP selon Crediblemeds® 33.33% (10 antibiotiques). Cependant 9 antibiotique ne sont pas classé jusqu'à 26 juin 2023.

#### 4.4. Résultats pour chaque type d'étude

##### 4.4.1. Résultats des études non expérimentales



**Figure N°13: Répartition des études non expérimentales selon le type de l'étude. RS : revue systématique, MA : méta-analyse.**

##### Commentaire

Parmi 38 études non expérimentales, la majorité 16 (42.10%) sont des études de cohorte.

## 4.4.1.1. Etude de cohorte

Tableau N° 17 : Résultats des études de cohorte portant sur le schéma de traitement de COVID-19.

Réf	Taille de l'étude	Traitement	Résultats
[72]	2403 patients	AZM, HCQ AZM, CQ AZM, lopinavir/ritonavir	9 cas de TdP : 4 ont été traités avec une combinaison d'hydroxychloroquine et d'azithromycine et 5 avec une combinaison de lopinavir/ritonavir et d'azithromycine.  QTc>500ms chez 11.2%
[73]	251 patients	AZM, HCQ	1 cas TdP  Allongement de QT chez 58 patients
[74]	73 patients	AZM, HCQ	1 cas TdP  Moyenne QTc augmenté
[75]	6476 patients 3629 (56%) ont reçu de l'AZM en plus de l'HCQ	AZM, HCQ	1 cas TdP  Allongement de QTc chez 37 patients
[76]	50 patients	AZM, HCQ	Moyenne QTc augmenté : initial 408ms, 437ms 3ème jours, 456ms 5ème jours
[77]	196 patients	AZM, HCQ	QTc>500ms chez 20 patients
[78]	1061 patients	AZM, HCQ	QTc prolongé chez 9 patients
[79]	168 patients	AZM, HCQ	33 patients ont un QTc prolongé
[80]	415 patients	AZM, HCQ	Moyenne QTc augmenté, 87 patients à QTc

			>500ms
[81]	279 patients	AZM, HCQ	QTc prolongé chez 69 patients  AZM18%  AZM/HCQ 29%
[82]	Plus de 145 000 patients	AZM + HCQ/CQ Amoxicilline + HCQ/CQ	1 SCA/VA pour chaque association.
<b>AZM : azithromycine ; HCQ : hydroxychloroquine ; CQ : chloroquine ; QTc : QT corrigé ; SCA : sudden cardiac arrest ; VA : ventricular arrhythmias.</b>			

### Commentaire

Un nombre total plus de 153 525 patients ont été inclus dans ces 11 études de cohorte portant sur le schéma de traitement de COVID-19, et ont tous étudié l'association de l'azithromycine avec l'hydroxychloroquine ou la chloroquine et lopinavir/ritonavir. 12 cas de TdP seulement ont été observés dans ces 11 études de cohorte 7 sous traitement combiné d'azithromycine et d'hydroxychloroquine, 5 avec une combinaison de lopinavir/ritonavir et d'azithromycine.

**Tableau N° 18: Résultats des études de cohorte non liés au COVID-19.**

Réf	Taille de l'étude	ATB	Résultats
[83]	400 patients	Métronidazole, Clarithromycine, Ciprofloxacine	Les paires d'interactions médicamenteuses les plus fréquentes étaient les suivantes métronidazole-oméprazole (9,9 %), clarithromycine-oméprazole (3,7 %), ciprofloxacine-métronidazole (3,3 %), clarithromycine-furosémide (2,9 %)
[84]	42 patients	Gatifloxacine	Allongement de l'intervalle QT chez 17 patients (17/42, 40,5 %, IC 95 %, 26,0 - 56,7 %).
[85]	45 patients	Moxifloxacine	il n'y a pas de corrélation entre la concentration de moxifloxacine et l'intervalle QTc.
[86]	240 patients	Levofloxacine	patients ayant reçu de la levofloxacine en concomitance avec amiodarone étaient 6,2 fois plus susceptibles de subir un événement cardiaque que les patients ayant reçu de la levofloxacine seule (intervalle de confiance à 95 % 1,34-28,62). La modification de l'ECG était significativement plus importante chez les patients ayant reçu de la levofloxacine concomitante que chez ceux ayant reçu de la levofloxacine seule (32,4 30,6 ms contre 2,2 28,0 ms ; p < 0,001).
[87]	200 patients	Ciprofloxacine	L'amiodarone (9), le citalopram (9) et la ciprofloxacine (4) étaient les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le groupe à risque "connu". Ces traitements semblaient être associés à un allongement de l'intervalle QTc dans 18 cas sur 26 (69,2 %) patients.

**IC : intervalle de confiance, ECG : électrocardiogramme, intervalle QTc : intervalle QT corrigé, ATB : antibiotique**

## Commentaire

Les études de cohorte non liés au COVID-19 concentrent principalement sur des fluoroquinolones (clarithromycine, ciprofloxacine, gatifloxacine, moxifloxacine, levofloxacine).

### 4.4.1.2. Bases de données

**Tableau N°19: Résultats des études qui analysent une base de données.**

Réf	Base de données	Taille de l'étude	Résultats
[88]	FAERS ( <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )	551 018 rapports	Détection de signaux de sécurité pour QTp avec AZM et AZT+HCQ, et des TdP seulement avec l'association AZM+HCQ
[89]	FAERS	Plus de 13,3 millions de rapports FAERS	Signal de sécurité significatif de QTp/TdP avec l'association AZM+HCQ
[90]	FAERS	2 042 801 rapports	Macrolides présentent le RoR de TdP/QTp le plus élevé suivi de Linézolide, Amikacine, imipénème cilastatine, fluoroquinolones, combinaison de pénicilline, Ceftriaxone
[91]	FPVD ( <i>French national pharmacovigilance database</i> )	120 déclarations	Parmi les 131 effets signalés, 90 (68,7 %) ont entraîné un allongement de l'intervalle QTc. 72 rapports parmi les 120(60%) sont associés à l'utilisation de AZM avec HCQ
[92]	NHS ( <i>National Health Service</i> )	28 825 698 prescriptions d'antibiotiques par voie orale	Les arythmies cardiaques ont été la cause la plus fréquente de décès lors de l'utilisation de l'érythromycine et de la clarithromycine, et ces problèmes cardiaques ont représenté deux tiers des décès liés à l'azithromycine. Les macrolides

			peuvent allonger l'intervalle QT, ce qui peut prédisposer le patient aux torsades de pointes.
[93]	NHS	NR	La cause de décès la plus fréquente avec les macrolides érythromycine et clarithromycine était l'arythmie cardiaque. Les deux tiers des décès dus à l'azithromycine étaient également le résultat d'arythmies cardiaques. Les macrolides peuvent prédisposer les patients au développement de torsades de pointe
[94]	JADER ( <i>Japanese Adverse Drug Event Report</i> )	3410 entrées de données	allongement de l'intervalle QT dans 2707 cas, une TdP dans 703 cas, et à la fois un allongement de l'intervalle QT et une TdP dans 230 cas. les antibiotiques (416) sont parmi les médicaments les plus suspectés, dont la clarithromycine
[95]	Vigibase (base de données mondiale des rapports sur l'innocuité des cas individuels de l'Organisation mondiale de la santé)	167 121 rapports	Le taux de notification d'allongement de l'intervalle QT et/ou de tachycardie ventriculaire (VT ; y compris les torsades de pointes [TdP]) était de 480 cas suspects pour l'azithromycine (IC025 1,67). Le taux de déclaration de LQT et/ou de VT/TdP était significativement plus élevé avec l'azithromycine qu'avec l'hydroxychloroquine (0,8% vs 0,3% ; ROR 2,36 ; 95% IC 2,05, 2,71), et était significativement plus élevé avec l'azithromycine plus l'hydroxychloroquine qu'avec l'un ou l'autre des médicaments seuls (1,5% vs 0,6% ; 95% IC 1,28, 4,79).
<p><b>QTp : intervalle QT prolongé ; AZM : azithromycine ; HCQ : hydroxychloroquine ; NR : non reporté ; ROR : reporting odds ratio</b></p>			

#### 4.4.1.3. Revue systématique/Méta-analyse

Tableau N°20: Résultats des revues systématiques et méta-analyses.

Réf	Type de l'étude	Nombre d'études incluses	Résultats
[96]	integrated evidence from 4 databases and a systematic review	391 études examinées	Association non recommandé entre azithromycine et : Ziprasidone, Zuclopendixol, Chlorpromazine, Haloperidol, Levomepromazine. Recommandé avec prudence: interaction potentielle pouvant nécessiter un ajustement de la dose, une surveillance étroite, le choix d'agents alternatifs dans l'association de l'azithromycine et : Amisulpiride, Aripiprazole, Clozapine, Paliperidone (substrat de P-glycoprotéine/ABCB1) et Azithromycine (inhibiteur P-glycoprotéine/ABCB1), Zuclopendixol, Quetiapine. Résultat revue systématique: il n'Ya pas d'étude sur QTp et/ou TdP entre les médicaments de l'étude
[97]	Revue systématique	25 articles, 961 patients ont été évalués pour calculer l'incidence du syndrome du QT long (LQTS) et des arythmies ventriculaires (VA) dus à un traitement médicamenteux par l'azithromycine (AZM) et/ou l'hydroxychloroquine (HCQ) ou la chloroquine	plus fréquents en cas de traitement combiné par AZM et HCQ ou CQ qu'en cas de monothérapie par HCQ ou CQ ou AZM (15,90 % et 11,44%, respectivement). Dans l'ensemble, trois ont présenté un allongement critique de l'intervalle QTc ( $\geq 600$ ms) et deux ont eu une TdP. L'incidence de TdP est d'environ 0,4 % chez les patients hospitalisés atteints du SRAS-CoV-2 et

		(CQ)	recevant un traitement combiné.
[98]	MA	NR	<p>Ciprofloxacine : 1 cas TdP, hERG IC50:Cmax : 97. Levofloxacine : 1 cas TdP, hERG IC50:Cmax : 76.</p> <p>Gatifloxacine : 2 cas TdP, hERG IC50:Cmax : 14.</p> <p>Moxifloxacine : 4 cas TdP hERG IC50:Cmax : 22.</p> <p>Les médicaments désignés comme présentant un risque négligeable de TdP avaient un rapport hERG IC50:Cmax supérieur à 80.</p>
[99]	MA	2 Méta-analyse	<p>l'induction d'un allongement de l'intervalle QTc (indicateur de l'effet torsadogène) [(n= 6 534 patients) OR= 0,62 (95% CI : 0,23-1,73) (I<sup>2</sup>= 96%)] lors de la comparaison de l'AZM associé ou non à l'hydroxychloroquine, avec la meilleure thérapie disponible.</p>
[100]	MA	<p>Six études avec 4 507 132 participants (trois études de cohorte, deux études cas-témoins et une ECR) ont signalé une arythmie chez les utilisateurs de fluoroquinolones.</p>	<p>L'analyse groupée a montré une association significative entre l'utilisation de fluoroquinolones et un risque accru d'arythmie (OR 1,85 [IC 95% 1,22–2,81]) avec une forte hétérogénéité I<sup>2</sup>=87 %. La moxifloxacine était associée à un risque plus élevé d'arythmie par rapport à la Levofloxacine et à la ciprofloxacine (OR 2,19 [IC à 95 % 1,31–3,64] et OR 2,71 [IC à 95 % 1.60–4.59], respectivement)</p>
<p><b>AZM : azithromycine ; HCQ : hydroxychloroquine, CQ : chloroquine ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ;</b></p>			

## 4.4.1.4. Etudes cas-témoins

Tableau N°21: Résultats des études cas-témoins.

Réf	Taille de l'étude	Résultats
[101]	22 patients	L'ECG après le début du traitement par hydroxychloroquine et azithromycine a montré une fréquence cardiaque plus faible (77 vs 90 battements/min, $p < 0,01$ ) et un intervalle QTc plus long (450 vs 426 ms, $p = 0,02$ ) qu'avant le traitement. Après traitement, quatre patients avaient un QTc $\geq 480$ ms, un seul $> 500$ ms. Comparés à ceux avec QTc $< 480$ ms, les patients avec QTc $\geq 480$ ms ont montré des valeurs plus élevées d'ASAT (52 vs 30 U/L, $p = 0,03$ ) et d'ALAT (108 vs 33 U/L, $p < 0,01$ ).
[102]	112 patients	La combinaison HCQ/AZM a causé une plus grande augmentation de la durée de QTc par rapport aux deux autres stratégies (Groupe 3(HCQ/AZM) $452 \pm 26,4$ vs Groupe 2(HCQ) $436,3 \pm 28,4$ vs Groupe 1(pas de traitement) $424,4 \pm 24,3$ ms, respectivement ; $p < 0,001$ ). L'analyse multivariée a démontré que l'association HCQ/AZM (OR 9,02, $p = 0,001$ ) et l'âge avancé (OR 1,04, $p = 0,031$ ) étaient des prédicteurs indépendants de l'allongement de l'intervalle QTc. Le risque augmentait avec l'âge (analyse d'utilité incrémentielle $p = 0,02$ ).
[103]	2 millions participants	L'exposition aux fluoroquinolones a été substantiellement associée à des événements arythmiques graves, indépendamment de la proximité temporelle de la prescription de fluoroquinolones.
[104]	73 patients	dans le cas d'un QTc long lié aux antimicrobiens, un risque accru de symptômes (syncope) ou d'événements (décès par arythmie) serait évident. Ceftriaxone 1 cas symptomatiques(SYMP) 2 cas asymptomatique (ASYMP) Ciprofloxacine 4 SYMP 4 ASYMP Clarithromycine 1 SYMP 1 ASYMP Cotrimoxazole 0 SYMP 1 ASYMP Levofloxacine 1SYMP 4 ASYMP
[105]	613 patients	173 patients ayant reçu HCQ-AZM et 173 patients appariés qui n'ont pas reçu de traitement. L'HCQ-AZM a été arrêté chez 10 patients en raison d'un

		allongement de l'intervalle QT et chez 1 patient en raison d'une tachycardie ventriculaire polymorphe
<b>QTc : intervalle QT corrigé ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; OR : odds ratio</b>		

#### 4.4.1.5. Etudes transversales

**Tableau N°22 : Résultats des études transversales.**

Réf	Taille de l'étude	Résultats
[106]	283 patients	La plupart des interactions médicamenteuses impliquant des médicaments potentiellement associés à un allongement de l'intervalle QTc concernaient le métoprolol avec l'ondansétron ou l'amiodarone, et l'ondansétron avec la ciprofloxacine.
[107]	1 235 000 visites de soins ambulatoires	La deuxième association la plus courante était l'utilisation de fluoroquinolones avec des antiarythmiques (Amiodarone, Sotalol, Quinidine ou Procainamide) (365 622 visites, proportion = 0,19 % ; IC à 95 %, 0,06 à 0,32). L'utilisation des fluoroquinolones est contre-indiquée avec certains antiarythmiques car tous deux peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QTc, entraînant potentiellement une arythmie potentiellement mortelle : torsades de pointes
[108]	1682 patients	Parmi les médicaments impliqués dans les interactions médicamenteuses prolongeant l'intervalle QT le plus souvent sont les antibiotiques (548, 10,2 %), les agents antituberculeux (462, 8,5 %). Parmi Les combinaisons d'interactions médicamenteuses les plus fréquentes sur le plan pharmacodynamique étaient la suivante : atomoxétine-azithromycine (98).
<b>IC : intervalle de confiance ; QTc : QT corrigé</b>		

#### 4.4.1.6. Questionnaire

Nous avons trouvé dans notre revue un seul article basé sur un questionnaire : 60 des 489 répondants (12,3 %) ont déclaré avoir dû interrompre le traitement par HCQ + AZM en raison d'un allongement significatif de l'intervalle QTc et 20 (4,1 %) ont signalé des cas de torsades de pointes chez des patients sous HCQ/chloroquine et AZM [109].

#### 4.4.2. Résultats des études expérimentales

##### 4.4.2.1. Etudes cliniques

**Tableau N°23: Résultats des études cliniques.**

Réf	ATB	Voie d'administration	Médicament associé	Risque selon CredibleMeds	Méthode	Résultats
[110]	AZT	VO	HCQ	CONNU	Etude monocentrique ouverte contrôlée vs placebo, randomisée parallèle sur des volontaires adultes sains	L'azithromycine n'a eu qu'un effet minime sur l'ECG lorsqu'elle était administrée en même temps que la chloroquine, Il n'y a pas eu d'interaction pharmacocinétique entre les deux médicaments
[111]	MOX	VO	PAS D'ASSOCIATION	NON	Etude randomisée en simple aveugle contrôlée vs placebo croisée sur deux périodes	-400 mg de moxifloxacine peut être utilisée comme contrôle actif - les femmes sont plus sensibles que les hommes par rapport de l'allongement de QT - effet significatif de la moxifloxacine sur l'allongement de l'intervalle QTcF avec un effet maximal de 14,1 ms

[112]	AZT	VO	HCQ	CONNU	Essai clinique randomisé	aucun patient des deux groupes n'a présenté un allongement de QT ou une arythmie cardiaque.
[113]	MOX	NP	PAS D'ASSOCIATION	NON	une étude randomisée en simple aveugle, monocentrique.	la moxifloxacine a été utilisée comme contrôle positif qui allongent l'intervalle QTc - augmentation statistiquement significative de, la durée du QTcF corrigée par rapport au placebo en corrélation avec hyperglycémie avec un pic d'augmentation moyenne de 13 ms - augmentation de l'allongement du QTcF chez les femmes volontaires a été plus long (16 ms) que chez les hommes (10 ms) - 1 µg/ml de moxifloxacine plasmatique entraîne une augmentation du QTc de 3,04 ms
[114]	Céfidérol , MOX	IV	PAS D'ASSOCIATION	NON	étude randomisée, en double aveugle	Une tolérance des doses thérapeutiques et supratherapeutiques de Céfiderocol chez des sujets sains sans effet significatif sur l'intervalle QT ou sur d'autres paramètres ECG
<b>ECG : électrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé ; QTcF : intervalle QT corrigé par la formule Fredericia</b>						

#### 4.4.2.2. Etudes précliniques

Dans notre étude nous avons trouvé 4 études *In vitro* représentant 40% du total. 1 étude *Ex vivo* soit 10%. *In vivo* nous comptant 4 études (40%) et enfin une étude *in silico* (Tableau N°24).

**Tableau N° 24: Répartition des études selon la méthode utilisée**

Méthodes	In vitro	Ex vivo	In vivo	In silico	Total
<b>Nombre d'étude</b>	4	1	4	1	10
<b>Pourcentage</b>	40%	10%	40%	10%	100%

##### 4.4.2.2.1. Etudes in vivo

**Tableau N°25: Résultats des études in vivo.**

Réf	ATB	Voie d'administration	Résultat
[115]	moxifloxacine	Orale	- la moxifloxacine provoque des augmentations similaires du QT et du JT Peak, avec des effets variables et moins constants sur le Tpe.
[116]	moxifloxacine	orale	les bloqueurs hERG torsadogènes induisent une activation parasympathique ou une coactivation sympatho-vagale combinée à une augmentation des oscillations HFQT ( <i>High Frequency QT oscillations</i> ) sauf la moxifloxacine
[117]	moxifloxacine	IV et orale	la moxifloxacine en iv ou par voie orale induits des torsades de pointes -inhibition de l'IKr par la moxifloxacine est beaucoup plus sensible avec des singes atteints de bloc auriculo ventriculaire.
[118]	Azithromycine	NP	l'azithromycine à faible dose 0.3 mg/kg n'a eu aucun impact sur l'allongement de QT - À dose moyenne de 3 mg/kg l'azithromycine a significativement raccourci

			l'intervalle QT et le QTc à certains moments -À dose élevée, l'azithromycine a 30 mg/ kg provoque une diminution significative de la pression artérielle moyenne, un allongement transitoire de l'intervalle QT et du QTc, ainsi qu'un allongement de la largeur du QRS. un bloc de conduction auriculo-ventriculaire s'est développé, conduisant à un arrêt cardiaque.
<p><b>JT Peak: le temps écoulé entre la fin du complexe QRS et le pic de l'onde T, correspondant à une repolarisation précoce ; Tpe : l'intervalle entre le pic et la fin de l'onde T est appelé ; hERG : <i>human Ether-à-go-go-Related Gene</i>.</b></p>			

#### 4.4.2.2.2. Etude in silico

**Tableau N°26: Résultats de l'étude in silico.**

Réf	ATB	Résultat
[119]	azithromycine	l'exposition aiguë et chronique à l'AZM a prolongé l'intervalle QT du pseudo ECG. l'AZM a montré un signal plus élevé pour les événements potentiellement mortels que l'HCQ.

## 4.4.2.2.3. Etude ex vivo

Tableau N°27: Résultat de l'étude ex vivo.

Réf	ATB	Voie d'administration	Médicament associé	Risque selon CredibleMeds	Résultat
[120]	AZM	Iv	Hydroxychloroquine	Connu	HCQ seul et combiné avec AZM conduit à de longs intervalles QT en prolongeant la durée du potentiel d'action et en augmentant la dispersion spatial -L'AZM seul avait un effet arythmique moindre
<b>AZM : azithromycine ; IV : voie intraveineuse</b>					

## 4.4.2.2.4. Etudes in vitro

Tableau N° 28: Résultats des études in vitro.

Réf	ATB	Résultat
[121]	érythromycine	-36 épisodes de torsades de pointes sont apparus spontanément après un traitement à l'érythromycine et ont été complètement éliminés en présence de propofol -l'érythromycine a 300 $\mu\text{M}$ prolonge l'intervalle QT de $246 \pm 27$ ms à $275 \pm 30$ ms -Le propofol a abrégé l'intervalle QT à $267 \pm 18$ ms
[122]	Moxifloxacine- Bédaquiline	la moxifloxacine, allongent l'intervalle QT, ce médicament est considéré comme relativement sûr, comme le prouve son utilisation fréquente en tant que contrôle positif pour les essais sur le QT complet (TQT).
[123]	moxifloxacine	Les prédictions reproduisaient fidèlement l'allongement de l'intervalle QT observé cliniquement, mais aucune arythmie n'a été observée, même à une exposition de $\times 10$ . Cependant, les mêmes niveaux d'exposition en facteurs de risque physiologiques, tels que l'hypokaliémie et la tachycardie, ont entraîné une arythmie dans les simulations, ce qui correspond aux cas de TdP liés à la moxifloxacine qui ont été signalés.
[124]	érythromycine	-la vitesse de conduction a varié de façon insignifiante (jusqu'à $12 \pm 9$ %) à des concentrations d'érythromycine de 15 à 45 $\mu\text{M}$ par rapport à celle du témoin, tandis que le et du taux de capture maximum (MCR) diminuait considérablement (jusqu'à $28 \pm 12$ %) à ces concentrations -Comme le MCR de la stimulation correspond à la durée totale du potentiel d'action et à la période de réfraction, la diminution de ce paramètre indique une prolongation de la somme des caractéristiques et confirme indirectement l'action de l'érythromycine sur le courant IKr.
<b><math>\mu\text{M}</math> : micromètre</b>		

#### 4.4.3. Résultats des rapports de cas

Les rapports de cas représentent 18.51% (15 rapports de cas) de la totalité des études inclus dans la revue systématisée parmi lesquelles 73.33% sont des femmes (11 femmes) et 6.66% des hommes (1 seul homme) et 20% sont de sexe non reporté. 11 antibiotiques sont indiqués dans ces rapports de cas, comme représenté dans le tableau N°. Sur les 12 cas dont l'âge est connu, la moyenne est de 59 ans, tandis que dans 3 cas, l'âge n'est pas indiqué.

**Tableau N°29: Liste des antibiotiques étudiés dans les rapports de cas avec le nombre de sa apparition et le risque.**

Classes	Antibiotiques	Nombre d'apparition	Risque
<b>Macrolides</b>	Azithromycine	7	A risque connu
<b>Fluoroquinolones</b>	Ciprofloxacine	2	A risque connu
	Levofloxacine	3	A risque connu
	Moxifloxacine	3	A risque connu
<b>Autres</b>	Ceftriaxone	3	Non classé
	Clindamycine	1	Non classé
	Néomycine	1	Non trouvé
	Polymexine b	1	Non trouvé
	Bédaquiline	1	A risque possible
	Doxycycline	1	Non trouvé
	Meropenem	1	Non classé
<b>Total</b>	11	24	

La deux tiers de ces cas présente un allongement de l'intervalle QT avec TdP, et un tiers ont un allongement de QT sans développer une TdP.

**Tableau N°30: Résultats des rapports de cas**

Réf	ATB	Médicaments associés	Risque torsadogène du médicament associé selon CredibleMeds	FDR
[125]	Ciprofloxacine	Sotalol	Connu	HTA, FA
[126]	Moxifloxacine	Osemertinib	possible	Hypokaliémie
[127]	Levofloxacine	Dabigatan et bisoprolol	Non classé	Fibrillation auriculaire
[128]	Azithromycine -Ceftriaxone- clindamycine	Amiodarone	connu	NP
[129]	Azithromycine Ciprofloxacine Bédaquiline	NP	NP	NP
[130]	Azithromycine	Hydroxychloroquine Ritonavir Lopinavir	Connu Possible Possible	NP
[131]	Azithromycine	Pembrolizumab	Non classé	NP
[132]	Néomycine- polymexine b	Fludrocortisone- lidocaine	Non trouvé Non classé	NP
[133]	Ciprofloxacine -Meropenem	Chloroquine	connu	NP
[134]	Azithromycine -Ceftriaxone	Amiodarone	connu	NP
[135]	Levofloxacine	Fluconazole	connu	NP
[136]	Azithromycine	hydroxychloroquine	connu	NP
[137]	Ceftriaxone	Propofol	connu	NP
[138]	Azithromycine Levofloxacine Doxycycline	NP	NP	NP

[139]	Moxifloxacine	Boissons énergisants	NP	NP
<b>HTA : hypertension artérielle ; FA : fibrillation auriculaire ; NP : non précisé</b>				

#### 4.4.3.1. Mesures TdP

On prend en considération plusieurs types de mesures, parmi eux on a :

Arrêt ou changement de ou des médicaments en cause par des médicaments moins dangereux, dans 7 cas. Médicaments concernés : Azithromycine, levofloxacine, hydroxychloroquine, chloroquine (arrêt de ces médicaments).

Ciprofloxacine a été remplacé par amoxicilline-Acide clavulanique, la Levofloxacine par cefpodoxime- Sotalol par bisoprolol (changement de médicament).

- Supplémentation en magnésium dans 3 cas.
- Supplémentation en potassium et calcium dans 3 cas.
- La lidocaïne (anti arythmique) était administré dans deux cas, l'héparine, de la nitroglycérine, de l'hydrazine, du nitroprussiate de sodium, de l'amlodipine, du métoprolol-tartrate, du captopril, de la vancomycine et de la ceftazidime sont administré dans un cas
- Des mesures interventionnelles comme réanimation cardio pulmonaire a été effectuée deux fois, une cardioversion électrique deux fois, stimulation du ventricule droit et utilisation de tomodensitométrie et d'angiographie dans un seul cas

#### 4.4.3.2. Evolution

Dans la plupart des cas (60%) l'évolution est favorable après prise en charge de l'EI, dans 13.33% des cas l'évolution était fatale et ont finis par le décès des malades, dans 26.66%des cas aucune évolution n'a été rapporté.

#### 4.4.4. Résultats des articles de revue

13 articles de revues ont été sélectionnés, 7 se concentrent spécifiquement sur le schéma de traitement de COVID-19 et la survenue de torsades de pointes. Les 5 articles de revues restants se concentrent sur les risques associés à l'utilisation de certains antibiotiques,

en particulier la moxifloxacine et l'azithromycine, qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes (TdP), des complications cardiaques potentiellement graves.

#### **4.4.4.1. Articles de revue sur le schéma de traitement de COVID-19**

L'utilisation de l'hydroxychloroquine, de l'azithromycine et d'autres médicaments antiviraux dans le contexte de la COVID-19 comporte des risques de torsades de pointes, des arythmies potentiellement graves. Il est essentiel de surveiller régulièrement l'intervalle QT par électrocardiographie et de corriger tout déséquilibre électrolytique tel que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie. De plus, il est important d'éviter l'utilisation concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc.

Les revues soulignent également que l'association de l'azithromycine et de l'hydroxychloroquine nécessite une prudence particulière en raison des effets indésirables cardiaques graves.

Malgré des preuves encourageantes concernant l'utilisation de l'azithromycine comme traitement potentiel de la COVID-19, il est nécessaire de procéder à une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques, en raison du risque d'arythmies associé à l'utilisation combinée de l'azithromycine et de l'hydroxychloroquine, en particulier chez les patients vulnérables.

Des stratégies de surveillance de l'intervalle QTc sont recommandées pour atténuer les effets néfastes potentiels de ces médicaments. L'adoption de telles tactiques à l'échelle nationale et internationale pourrait jouer un rôle crucial dans la gestion des risques cardiaques associés.

#### **4.4.4.2. Résultats des articles de revue sur les risques associés à l'utilisation de certains antibiotiques**

Certains antibiotiques tels que la moxifloxacine et l'azithromycine présentent un risque accru d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, des complications cardiaques potentiellement dangereuses. Ces effets indésirables sont plus fréquents en présence de facteurs de risque tels que l'utilisation concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT, la bradycardie, l'âge avancé, le sexe féminin et certaines anomalies cardiaques. Il est essentiel de procéder à une évaluation approfondie avant de prescrire ces médicaments et de

mettre en place une surveillance étroite pour minimiser les risques de complications cardiaques graves. Les macrolides et les quinolones, en général, peuvent également prolonger l'intervalle QTc, nécessitant une gestion adéquate en cas de QTc prolongé. La mesure et la correction de l'intervalle QT sont des compétences importantes pour les médecins afin d'évaluer le risque de torsades de pointes chez les patients. La prédiction de ces risques est complexe et nécessite la prise en compte de divers facteurs physiopathologiques et de l'administration concomitante d'autres médicaments. Des études plus vastes et une meilleure intégration des données aideront à améliorer la compréhension de ces relations.

## 5. Discussion

Une surconsommation des antibiotiques est observée dans plusieurs pays, où de nombreux patients diagnostiqués avec une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) par exemple reçoivent des antibiotiques, même lorsque l'infection est d'origine virale.

Des études ont montré que les antibiotiques sont souvent prescrits de manière inappropriée pour les cas d'IVRS. Une partie des patients atteints de rhumes, d'IVRS et de diarrhée a reçu des antibiotiques, dont certains étaient considérés comme cliniquement inutiles [153]. Le 30 janvier 2020 l'OMS a déclaré une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). L'utilisation des antibiotiques n'a cessé d'augmenter tout au long de la pandémie de la COVID-19 la majorité était pris de façon inappropriée soit chez des personnes non infectées par COVID-19 en pensant que les antibiotique préviendraient l'infection ou chez des patients atteints de COVID-19 mais ne présente pas une co-infection qui justifie la prise d'antibiotique[154].

Cette revue systématisée a comme principal objectif d'approfondir notre compréhension de ce risque cardiaque spécifique et d'identifier les facteurs de risque spécifiques liés à cette condition. Afin d'atteindre cette objectif, nous avons passé en revue 6546 publications provenant d'une recherche sur trois bases de données : PubMed, Springer, ScienceDirect 81 études sont sélectionnés selon les critères d'inclusion. La majorité de ces publications sont publiées en 2020, cette augmentation de publications durant cette année peut être expliqué par la chronologie de la COVID-19 qui est débuté 31 décembre 2019 et déclaré comme USPPI le 30 janvier 2020[155]. Les études de cohorte prédominent parce que ce type de protocole avec les études contrôlées randomisées sont préférentiellement proposé pour une question de sécurité thérapeutique [156]. Par conséquence l'azithromycine un macrolide à

risque connu de TdP est le plus étudié en particulier en association avec l'hydroxychloroquine utilisé dans le protocole COVID-19.

Plusieurs articles de différents types retenues dans notre revue systématisée [72] [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [89], [90], [91], [96], [98], [100], [102], [103], [106], [110], [111], [113], [119], [120],[121]. Parlant sur de l'azithromycine (AZM) seule ou associée principalement à l'hydroxychloroquine (HCQ) ou chloroquine,(CQ) la plupart de ces études suggèrent que l'association AZM/HCQ ou CQ allongent l'intervalle QT et exposent à un risque de TdP. Alors que d'autres études [111], [113] suggèrent que cette association a peu ou pas d'effet sur l'intervalle QT. L'AZM seule prolonge l'intervalle QT [119], [120].

Les études [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96] qui **analysent des bases de données** trouvent que l'association de l'azithromycine avec de l'hydroxychloroquine allonge l'intervalle QT et pose un risque de torsades de pointes, les macrolides (azithromycine, érythromycine et clarithromycine) présentent un risque élevé d'allongement de l'intervalle QT et de provoquer des TdP. D'autres antibiotiques, tels que la linézolide, l'imipénème, les fluoroquinolones et certaines combinaisons de pénicillines et ceftriaxone, peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT et provoquer des TdP. Il est important de noter que l'amikacine, bien qu'il ne soit pas classé comme antibiotique à risque torsadogène, peut également présenter un risque d'allongement de l'intervalle QT.

Selon la revue systématique de Daihong et al [157] menée sur la cardiotoxicité des macrolides cette classe d'antibiotique est déjà connue par sa capacité à induire un allongement de l'intervalle QT et des TdP. Cette revue systématique a trouvé que l'érythromycine présente le risque le plus élevé suivi de la clarithromycine et de l'azithromycine. Cette revue systématique recommande qu'une adaptation précoce et correcte de la posologie, une surveillance étroite et quotidienne de l'ECG et éviter de la co-administration de médicaments à risque connu de TdP afin d'éviter le développement de ces effets indésirables.

D'après les **revues systématiques/méta-analyses**, il a été constaté que les fluoroquinolones, en particulier la moxifloxacine, présentaient un risque plus élevé d'arythmie comparativement à la levofloxacine et à la gatifloxacine [99] [101]. En ce qui concerne la

ciprofloxacine, le risque de torsades de pointes (TdP) est négligeable, avec une concentration maximale inhibitrice (IC50 Cmax) supérieure à 80. Cependant, la levofloxacine, la moxifloxacine et la gatifloxacine présentent un risque de TdP, avec une IC50 Cmax inférieure à 80 [99].

Ce résultat est similaire aux résultats de la revue systématique de Liu X et al [158], où les fluoroquinolones s'avèrent augmenter le risque d'arythmie grave. La gatifloxacine, la moxifloxacine et la levofloxacine ont le risque le plus élevé d'arythmie grave.

De plus, il a été observé que l'association entre l'azithromycine et l'hydroxychloroquine/chloroquine était plus susceptible d'entraîner un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes que la prise de ces médicaments en monothérapie [98], [100].

L'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a relayé de nouvelles recommandations suite à la réévaluation des antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones par l'agence européenne du médicament. Il est recommandé aux professionnels de santé d'utiliser ces antibiotiques avec précaution dans des contextes médicaux spécifiques et de rester attentifs aux effets indésirables associés. Les quinolones et fluoroquinolones, sont maintenant à leur quatrième génération, ces molécules sont prescrites dans de nombreuses situations thérapeutiques. Cependant, il est important de noter que ces antibiotiques sont associés à des effets indésirables graves.

Dans les études de **cas-témoins**, il a été observé que la combinaison d'azithromycine (AZM) et d'hydroxychloroquine (HCQ) ou chloroquine (CQ) entraînait un allongement de l'intervalle QT [102], [103], [104]. Dans une étude spécifique, cette association a été associée à une fréquence cardiaque plus basse et à des valeurs plus élevées d'ASAT et d'ALAT après le traitement par rapport à avant le traitement [102]. En ce qui concerne l'AZM et l'HCQ, ils provoquent une augmentation des taux de transaminases ASAT et ALAT, comme indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AZM et de l'HCQ.

D'autre part, les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine et la levofloxacine, sont associées à des événements d'arythmie grave, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques [105].

Les **études transversales** ont identifié plusieurs interactions médicamenteuses fréquentes et potentiellement mortelles qui peuvent conduire à des torsades de pointes. Parmi celles-ci, on retrouve l'interaction entre les fluoroquinolones (en particulier la ciprofloxacine) et les antiarythmiques tels que le sotalol, l'amiodarone, ainsi que l'interaction entre l'azithromycine et l'atomoxétine. Ces résultats mettent en évidence trois interactions médicamenteuses spécifiques dans les études transversales [107], [108], [109].

Les résultats des **études cliniques** ont révélé des effets minimes sur l'intervalle QT lors de l'utilisation concomitante d'azithromycine et de chloroquine. De plus, aucune prolongation de l'intervalle QT n'a été observée lors de l'association d'azithromycine et d'hydroxychloroquine [111], [113]. Il est important de noter que ces études avaient pour objectif d'examiner l'existence d'une interaction médicamenteuse entre l'AZM et la CQ [111] et d'évaluer l'efficacité de l'azithromycine dans le traitement de la COVID-19 [113]. Cependant, il convient de noter que ces résultats peuvent être en contradiction avec d'autres études incluses dans la revue systématique. La moxifloxacine a été utilisée comme groupe de référence actif car elle est connue pour prolonger l'intervalle QT [112], [114]. Par ailleurs, le Céfiderocol n'a pas démontré de prolongation de l'intervalle QT aux doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques [115] cette étude visait à évaluer les effets du Céfiderocol sur l'ECG. .

Dans les études expérimentales précliniques plusieurs protocoles sont prévus pour détecter le profil d'une molécule vis-à-vis de son effet sur l'intervalle QT. Dans les études **in vivo**, il a été observé que tous les bloqueurs hERG torsadogènes provoquent une activation parasympathique ou une coactivation sympatho-vagale associée à une augmentation des oscillations HFQT, à l'exception de la moxifloxacine qui, lorsqu'elle est administrée par voie orale ou intraveineuse, peut provoquer des torsades de pointes [116], [117], [118].

L'azithromycine prolonge l'intervalle QT uniquement à des doses élevées [119]. Les résultats des études précliniques indiquent que l'allongement de l'intervalle QT est corrélé à la

dose d'AZM et que la moxifloxacine bloque le récepteur hERG sans induire de coactivation sympatho-vagale.

Selon un essai **in silico** entrepris pour étudier les actions de l'AZM sur l'activité électrique des cellules et des tissus ventriculaires, il a été observé que l'azithromycine prolonge l'intervalle QT à la fois lors d'une exposition aiguë et chronique. Les résultats de cette étude *in silico* suggèrent que l'utilisation à la fois aiguë et chronique de l'AZM est déconseillée [120].

Dans une **étude ex vivo** Étudier l'effet proarythmique et le mécanisme de l'HCQ et de l'AZM (combinés ou non) avec de fortes doses d'HCQ comme dans les essais cliniques COVID-19., il a été constaté que l'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) seule ou en association avec l'azithromycine provoque un allongement de l'intervalle QT, tandis que l'AZM seule présente un effet arythmique faible. Les résultats de cette étude *ex vivo* montrent que l'HCQ provoque un allongement de l'intervalle QT, que ce soit lorsqu'elle est utilisée seule ou en association avec l'AZM, contrairement à l'AZM lorsqu'elle est prise seule [121].

Les études **in vitro** ont démontré de manière concluante que la moxifloxacine entraîne une prolongation significative de l'intervalle QT. Il convient de noter qu'aucune arythmie directement liée à la moxifloxacine n'a été observée, même à des doses dix fois supérieures à la dose prévue en thérapeutique. Cependant, lorsque des facteurs de risque physiopathologiques tels que l'hypokaliémie et la tachycardie étaient présents, des simulations ont révélé des arythmies, correspondant aux cas de torsades de pointes signalés associés à la moxifloxacine [123], [124].

Par ailleurs, l'utilisation de l'érythromycine a indirectement un impact sur le courant IKr, ce qui peut entraîner des torsades de pointes. Il est important de noter cependant que ces effets indésirables sont complètement éliminés en présence de propofol [122], [125].

Selon les recommandations de prise en charge des cas de torsade de pointe, à savoir la supplémentation par du magnésium, la cardioversion électrique, l'utilisation des antiarythmiques et des médicaments chronotropes comme l'isoprénaline ou l'administration de l'atropine, de la phénytoïne ou de la clonidine, arrêt ou changement de traitement s'il le faut [39].

Les deux tiers des rapports de cas de notre revue systématisée ont présenté un allongement de l'intervalle QT avec TdP. A chaque fois qu'une TdP survient, elle est prise en charge par une des mesures suivantes :

- Arrêt ou changement des médicaments à l'origine d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes par d'autres médicaments à risque moindre a été faite dans 8 rapport de cas [72], [73], [74], [75], [77], [79], [83], [86].
- Dans 3 cas (20%) une supplémentation en magnésium pourtant cette mesure devait être systématique quel que soit la cause de TdP, le magnésium par voie intraveineuse est recommandé comme traitement immédiat de première ligne pour les torsades de pointes [74], [76], [83]. L'objectif de cette mesure est de stabiliser le myocarde.
- Deux cas ont été traités par de la lidocaïne en tant que médicament. Dans ces situations, la lidocaïne s'est révélée efficace pour traiter les torsades de pointe [74], [86].
- Des mesures interventionnelles comme une cardioversion électrique a été faite dans deux rapport des cas [72], [77].

Les mesures de types réanimation cardio pulmonaire [83], stimulation du ventricule droit [76] et l'utilisation de tomodynamomètre et l'angiographie [85] été effectué chez 1 patient sauf que ces recommandations n'ont pas été retrouvé dans la littérature.

Le risque de survenue d'allongement de l'intervalle QT et/ou de TdP est très faible chez les patients qui n'ont aucuns facteurs de risque, et augmente chez les patients qui présentent plus d'un facteur de risque. les facteurs de risque sont le sexe féminin, l'utilisation concomitante de certains médicaments comme les diurétiques de l'anse, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie, un QTc supérieur 500ms ou le syndrome de QT long congénital, l'infarctus du myocarde, le sepsis, l'insuffisance cardiaque, un trouble des valves cardiaques, l'hypertension, la fibrillation auriculaire, l'utilisation concomitante d'un ou de plusieurs médicament(s) allongeant l'intervalle QT.

Deux parmi les 15 cas ont évolué vers le décès [83], [86], dans ces deux cas on a une association de deux médicaments à risque connu, les 13 autres cas ont évoluée favorablement, dont 5 présentent au moins un facteur de risque [72], [73], [74], [75], [85]. Dans 2 de ces rapports les malades présentent deux facteurs de risque ou plus [72], [73].

Dans 10 cas, les facteurs de risques sont non précisés [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [86], [87].

Dans les case reports retrouvé nous a constaté beaucoup de ces facteurs de risque parmi eux l'HTA, fibrillation auriculaire, hypokaliémie, association de plusieurs médicaments à risque connu, dans 10 cas il y a eu torsade de pointe, alors que dans les autres 5 cas seulement des allongements de QT sont observés [74], [78], [84], [86], [87].

Cette coprescription d'antibiotiques à risque connu comme l'azithromycine, la ciprofloxacine, la moxifloxacine, la levofloxacine, ou des médicaments à risque possible comme la bédaquiline dans des cas où les facteurs de risque sont connus augmente le risque de décès.

Certains antibiotiques non classés par Crediblemeds® ont été retrouvés dans nos résultats comme Linézolide, Amikacine, imipénème-cilastatine, Ceftriaxone [91]. Un cas symptomatique et deux cas asymptomatiques de TdP ont été associés à la ceftriaxone [105].

Notre étude comporte certaines limitations à prendre en compte :

- Notre revue systématique n'a examiné que des études en anglais et français ce qui peut conduire à exclure des études importantes dans d'autres langues.
- Certains articles ont été exclus de notre étude en raison de l'indisponibilité de leur texte intégral
- Une période limitée de temps qui n'est pas peut-être représentative de toutes les études qui traitent l'allongement de l'intervalle QT et TdP suite à une antibiothérapie
- Nous n'avons pas pu évaluer le biais de publication dans les combinaisons avec maîtrise d'hétérogénéité, vu que le temps est limité

# **Conclusion**

## Conclusion

La présente revue systématique a examiné attentivement la survenue de torsades de pointes suite à une antibiothérapie. Différentes classes d'antibiotiques sont associées à cette complication, notamment les macrolides et les fluoroquinolones. En analysant une vaste gamme d'études et de données pertinentes provenant de trois bases de données, à savoir PubMed, Springer et Sciencedirect, nous avons pu tirer certaines conclusions et formuler des recommandations phares.

Les résultats de cette revue suggèrent que le risque de torsades de pointes associées à l'antibiothérapie est plus élevé chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents, tels qu'une prédisposition génétique, des antécédents de troubles cardiaques ou la prise concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT. Il est donc essentiel de prendre en considération ces facteurs lors de la prescription d'antibiotiques chez ces patients.

Il convient également de noter que les professionnels de la santé ont un rôle important à jouer dans la surveillance et la détection précoce des torsades de pointes chez les patients sous antibiothérapie. Une évaluation initiale approfondie du profil de risque individuel du patient, y compris des antécédents médicaux et des médicaments concomitants, peut contribuer à réduire les risques potentiels. De plus, une surveillance régulière de l'intervalle QT pendant le traitement antibiotique à risque torsadogène peut permettre une détection précoce des arythmies cardiaques.

Il est essentiel de fournir des informations claires aux patients sur les risques potentiels associés à l'utilisation d'antibiotiques même par voie orale et de les encourager à signaler tout symptôme cardiaque inhabituel pendant le traitement. Une communication ouverte et transparente entre les professionnels de la santé et les patients est cruciale pour minimiser les risques et garantir une prise de décision éclairée.

Pour terminer, il est important de souligner que cette revue systématique n'épuise pas tous les aspects de la survenue des torsades de pointes liées à l'antibiothérapie. Une recherche continue dans ce domaine est nécessaire pour approfondir notre compréhension et affiner les recommandations cliniques. Les efforts doivent se poursuivre pour identifier de manière plus précise les facteurs de risque, développer des outils de surveillance améliorés et mettre en place des stratégies de prévention plus efficaces.

Bien que la survenue de torsades de pointes suite à une antibiothérapie puisse être un sujet de préoccupation, il est important de noter que cet événement reste rare. La prise en compte

des facteurs de risque individuels, la surveillance régulière de l'intervalle QT et une communication efficace entre les professionnels de la santé et les patients peuvent contribuer à minimiser les risques potentiels. Il est recommandé de continuer à évaluer attentivement le profil bénéfice-risque pour chaque patient avant de prescrire un antibiotique et de prévoir des mesures appropriées pour prévenir et gérer les complications cardiaques potentielles.

Dans une perspective d'avenir, dans les prochaines études, il serait intéressant de :

- Mettre à jour périodiquement la revue d'article et analyser les nouveaux articles ;

- Elargir la recherche à plus de bases de données ;

- Réaliser une étude de Pharmacovigilance qui mesure l'impact de l'utilisation des ATB en Algérie.

Notre travail original permettra aux chercheurs d'examiner les études qui ont été réalisées sur le lien entre la prise d'ATB et la survenue d'arythmie, pour prévenir ces effets indésirables rare mais potentiellement dangereux. Ces informations vont permettre un gain de temps, d'efforts et d'argent, ce qui est important pour tout chercheur

## **Références bibliographiques**

## References bibliographies

- [1] Arnaud Bassez. Torsades de pointes médicamenteuses. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article466>
- [2] D M Roden. Cellular basis of drug-induced torsades de pointes. Août 2008; 154(7):1502-1507.
- [3] Institut de recherche pour le développement. Améliorer la prévention des morts subites associées à la prise de médicaments grâce à l'intelligence artificielle.
- [4] Ministère de la santé et de la prévention. Les antibiotiques sauvent des vies. 2018. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/les-antibiotiques-sauvent-des-vies#>
- [5] Patrick T. Fitzgerald, MD, a and Michael J. Ackerman, MD, PhDa, b, c. Drug-induced torsades de pointes: The evolving role of pharmacogenetics. Nov 2005; 30-7.
- [6] L'HISTOIRE DES ANTIBIOTIQUES. Vidal; 2009.
- [7] Slim SMAOUI. Purification et Caractérisation de Biomolécules à partir de microorganismes nouvellement isolés et identifiés. [Toulouse, france]: Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse); 2010.
- [8] Harish V. Iyer. History Revisited—Prontosil Red. In ELSEVIER; 2008. p. 209-210.
- [9] D.Yala, A.S. Merad, D. Mohamedi, M.N. Ouar Korich. Classification et mode d'action des antibiotiques. M2decine de Maghreb 2001; 2001.
- [10] ANTIBIOTIQUES : LES POINTS ESSENTIELS. Site de Collège National de Pharmacologie Médicale; 2022
- [11] Résistance aux antibiotiques. OMS Organisation Mondiale de la Santé; 2020
- [12] RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES. INSTITUT PASTEUR; 2021
- [13] ANTIBIOTHÉRAPIE DOCUMENTÉE : LA PLACE DE L'ANTIBIOGRAMME. ANTIBIO-RESPONSABLE.FR; 2022
- [14] Rémi Coutin-Rizzitelli. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la

- torsade de pointe. [Marseille-France]: Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie; 2023
- [15] Stahl JP, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Utilization of macrolides. State of the art 2022 Spilf and GPIIP. *Infectious Diseases Now*. août 2022;52(5):252-66.
- [16] Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, éditeur. LES FLUOROQUINOLONES DOIVENT ÊTRE ÉVITÉES EN PRATIQUE COURANTE
- [17] PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTIBIOTIQUES. EM Consulte; 2010
- [18] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. oct 2000;356(9237):1255-9.
- [19] uynh T, He Y, Willis A, Rueger S. Adverse Drug Reaction Classification With Deep Neural Networks.
- [20] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4).
- [21] Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. juin 2021;12(3):463-73.
- [22] Bouazzi OE. Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. *Eur Sci J ESJ*. 30 juin 2020
- [23] COMPRENDRE LES EFFETS INDESIRABLES DES MÉDICAMENTS. vidal.
- [24] Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, De Koning FHP, Gribnau FWJ. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance: *Drug Saf*. juin 1997;16(6):355-65.
- [25] Morimoto T. Adverse drug events and medication errors: detection and

- classification methods. *Qual Saf Health Care*. 1 août 2004;13(4):306-14.
- [26] Van Grootheest AC, Richesson RL. Pharmacovigilance. In: Richesson RL, Andrews JE, éditeurs. *Clinical Research Informatics*. London: Springer London; 2012 [cité 26 juin 2023]. p. 367-87. (Health Informatics).
- [27] Kaeding M, Schmälter J, Klika C. *Pharmacovigilance in the European Union* [Internet]. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2017
- [28] Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Therapies*. avr 2016;71(2):135-42.
- [29] Bate A, éditeur. *Evidence-Based Pharmacovigilance: Clinical and Quantitative Aspects*. New York, NY: Springer New York; 2018. (Methods in Pharmacology and Toxicology).
- [30] Montastruc JL, Bagheri H, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel, et al. Nouvelles méthodes d'étude du risque médicamenteux : l'expérience du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance. *Bull Académie Natl Médecine*. mars 2005;189(3):493-505.
- [31] Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*. nov 2011;66(6):517-25.
- [32] bernard-lapointe paul marie-claud. *Mesures Statistiques en Epidémiologie. quebec canada: presse de l'université de quebec; 1998. 316 p.*
- [33] Heijman J, Voigt N, Carlsson LG, Dobrev D. Cardiac safety assays. *Curr Opin Pharmacol*.2014;15:16-21.
- [34] Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med*. 2016; 14(1):10.
- [35] Hooimeyer A, Bhasale A, Perry L, Fabbri A, Mohammad A, McEwin E, et al. Regulatory post-market drug safety advisories on cardiac harm: A comparison of four national regulatory agencies. *Pharmacol Res Perspect*.2020; 8(6).

- [36] Mamoshina P, Rodriguez B, Bueno-Orovio A. Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity. *Cell Rep Med.*2021;2(3):100216.
- [37] Interactions médicamenteuses 2017. 2017;
- [38] Cynthia Y, Adrian B. Overview of torsades de pointes. In: *Torsades de Pointes.* Elsevier Science; 2022. 1-26.
- [39] Thomas SHL, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes: Treatment of torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 81(3):420-427.
- [40] Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.*2006; 440(7083):463-9.
- [41] Novotný T. Mechanisms and incidence of torsades de pointes tachycardia. In: *Sex and Cardiac Electrophysiology.* Elsevier; 2020:303-308.
- [42] Davies A, Scott A. ECG Basics. In: *Starting to Read ECGs: The Basics.* London: Springer London; 2014. 19-34.
- [43] Yap YG, Camm AJ. DRUG INDUCED QT PROLONGATION AND TORSADES DE POINTES
- [44] Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J.*2007;153(6):891-899.
- [45] Hancox JC, McPate MJ, El Harchi A, Zhang YH. The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes. *Pharmacol Ther.* 2008;119(2):118-132.
- [46] Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the Delayed Rectifier Current ( $I_{Kr}$  and  $I_{Ks}$ ) in Canine Ventricular Epicardial, Midmyocardial, and Endocardial Myocytes: A Weaker  $I_{Ks}$  Contributes to the Longer Action Potential of the M Cell. *Circ Res.*1995; 76(3):351-365.
- [47] Rosario MED, Weachter R, Flaker GC. Drug-Induced QT Prolongation and Sudden Death.2010.
- [48] Zhou P zheng, Babcock J, Liu L qing, Li M, Gao Z bing. Activation of human ether-a-go-go related gene (hERG) potassium channels by small molecules. *Acta Pharmacol Sin.*2011; 32(6):781-788.
- [49] Vandenberg JI, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. hERG  $K^+$  Channels: Structure, Function, and Clinical Significance. *Physiol Rev.* 2012;

- 92(3):1393-1478.
- [50] Chadwick DJ, Goode J, éditeurs. The hERG Cardiac Potassium Channel: Structure, Function and Long QT Syndrome: Novartis Foundation Symposium 266. 1<sup>re</sup> éd. Wiley; 2005.
- [51] Hancox JC, James AF. Refining Insights into High-Affinity Drug Binding to the Human *Ether-à-go-go*- Related Gene Potassium Channel. *Mol Pharmacol*. 2008; 73(6):1592-1595.
- [52] Macdonald LC, Kim RY, Kurata HT, Fedida D. Probing the molecular basis of hERG drug block with unnatural amino acids. *Sci Rep*.2018; 8(1):289.
- [53] Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*.2010; 121(8):1047-60.
- [54] American Heart Association. Electrocardiogram (ECG or EKG). 7 déc. 2022.
- [55] Deyoung HE, Ahmed YO, Lodico DE. Long QT interval. In: Dmino JD, Baldor RA, Golding J, Stephens MB, editors. *The 5-minute clinical consult*. 27<sup>ème</sup> ed. Philadelphia: Wolterskluwer; 2019, 2990-2999.
- [56] Augé C, Karam J. L'allongement de l'intervalle QT : devrait-on s'inquiéter ? *Actualité Médical*.2014 ; 35 :33-36.
- [57] Letsas KP, Tsikrikas S, Letsas GP, Sideris A. Drug-Induced Proarrhythmia: QT Interval Prolongation and Torsades de Pointes.2011;
- [58] Li S, Xu Z, Guo M, Li M, Wen Z. Drug-induced QT Prolongation Atlas (DIQTA) for enhancing cardiotoxicity management. *Drug Discov Today*.2022; 27(3):831-7.
- [59] Trinkley KE, Lee Page R, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*.2013; 29(12):1719-1726.
- [60] Khan F, Ismail M, Khan Q, Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 3 oct 2018;17(10):1029-39.
- [61] Rashmi RS, Ihor G. Acquired (Drug-Induced) Long and Short QT Syndromes. In: Ihor G, Charles A. *Electrical Diseases of the Heart*. Second Edition. London; 2013, 73-122.

- [62] Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm.*2017; 39: 16-25.
- [63] Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery HA, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.*2013; 6:479-487.
- [64] AZCERT.MedSafety Scan.
- [65] De Lemos ML, Kung C, Kletas V, Badry N, Kang I. Approach to initiating QT-prolonging oncology drugs in the ambulatory setting. *J Oncol Pharm Pract.* janv 2019;25(1):198-204.
- [66] Krumholz L. Open-access database of literature derived drug-related Torsade de Pointes cases. 2022;
- [67] Goineau S, Guillaume P, Froget G. Safety Pharmacology II-CV, GI, Respiratory and Renal Safety. In: *Reference Module in Biomedical Sciences.* Elsevier; 2014.
- [68] Anonyme. ICH S7B: The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. Current step 4 version. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Rockville, 12 mai 2005.
- [69] Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 13 oct 2020;142(15).
- [70] Woosley RL, Heise CW, Gallo T, Woosley D and Romero KA, [www.CredibleMeds.org](http://www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, AZCERT, Inc. 1457 E. Desert Garden Dr., Tucson, AZ 85718.
- [71] Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* janv 2015;15(157):39-44.
- [72] Haghjoo M, Golipra R, Kheirkhah J, Golabchi A, Shahabi J, Oni-Heris S, et al. Effect of COVID-19 medications on corrected QT interval and induction of torsade

- de pointes: Results of a multicenter national survey. *Int J Clin Pract.* Juill 2021; 75(7).
- [73] Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm.* Sept 2020; 17(9):1425-1433.
- [74] De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Acquired drug-induced long QTc: new insights coming from a retrospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* Déc 2018; 74(12):1645-1651.
- [75] Saleh M, Gabriels J, Chang D, Fishbein J, Qiu M, Mountantonakis SE, et al. Safely Administering Potential QTc Prolonging Therapy Across a Large Health Care System in the COVID-19 Era. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* Nov 2020; 13(11).
- [76] Voisin O, Lorc'h EL, Mahé A, Azria P, Borie MF, Hubert S, et al. Acute QT Interval Modifications During Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment in the Context of COVID-19 Infection. *Mayo Clin Proc.* août 2020;95(8):1696-700.
- [77] Bianco M, Biolè CA, Campagnuolo S, Pietrangiolillo F, Spirito A, Galluzzo A, et al. COVID-19 therapies and their impact on QT interval prolongation: A multicentre retrospective study on 196 patients. *IJC Heart Vasc.* Oct 2020; 30.
- [78] Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* mai 2020; 35.
- [79] Echarte-Morales J, Minguito-Carazo C, Del Castillo-García S, Borrego-Rodríguez J, Rodríguez-Santamarta M, Sánchez-Muñoz E, et al. Effect of hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir on the QT corrected interval in patients with COVID-19. *J Electrocardiol.* janv 2021;64:30-35.
- [80] O'Connell TF, Bradley CJ, Abbas AE, Williamson BD, Rusia A, Tawney AM, et al. Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy and QT Prolongation in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC Clin Electrophysiol.* Janv 2021; 7(1):16-25.
- [81] Changal K, Paternite D, Mack S, Veria S, Bashir R, Patel M, et al. Coronavirus

- disease 2019 (COVID-19) and QTc prolongation. *BMC Cardiovasc Disord.* déc 2021;21(1):158.
- [82] Vouri SM, Thai TN, Winterstein AG. An evaluation of co-use of chloroquine or hydroxychloroquine plus azithromycin on cardiac outcomes: A pharmacoepidemiological study to inform use during the COVID19 pandemic. *Res Soc Adm Pharm.* janv 2021; 17(1):2012-2017.
- [83] Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug–drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc.* janv 2019; 118(1):109-15.
- [84] Nie Q, Tao L, Li Y, Chen N, Chen H, Zhou Y, et al. High-dose gatifloxacin-based shorter treatment regimens for MDR/RR-TB. *Int J Infect Dis.* févr 2022; 115:142-8.
- [85] Kusmiati T, Made Mertaniasih N, Nugroho Eko Putranto J, Suprapti B, Luthfah N, Soedarsono S, et al. Moxifloxacin concentration correlate with QTc interval in rifampicin-resistant tuberculosis patients on shorter treatment regimens. *J Clin Tuberc Mycobact Dis.* août 2022; 28:100320.
- [86] Brunetti L, Lee SM, Nahass RG, Suh D, Miao B, Bucek J, et al. The risk of cardiac events in patients who received concomitant levofloxacin and amiodarone. *Int J Infect Dis.* janv 2019;78:50-6.
- [87] Sommer J, Seeling A, Rupprecht H. Adverse Drug Events in Patients with Chronic Kidney Disease Associated with Multiple Drug Interactions and Polypharmacy. *Drugs Aging.* Mai 2020; 37(5):359-372.
- [88] Diaby V, Almutairi RD, Chen Z, Moussa RK, Berthe A. A pharmacovigilance study to quantify the strength of association between the combination of antimalarial drugs and azithromycin and cardiac arrhythmias: implications for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2 janv 2021; 21(1):159-168.
- [89] Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Soc Adm Pharm.* févr 2021;17(2):483-6.

- [90] Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2019; 16(7):1018-1022.
- [91] Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvullemin A, et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies.* Juill 2020;75(4):371-9.
- [92] Adverse reactions accompanying antibiotics. *Dent Abstr.* Mars 2020; 65(2):119-20.
- [93] Rates of adverse reactions to antibiotics. *Dent Abstr.* Mai 2020; 65(3):165-7.
- [94] Uchikawa M, Hashiguchi M, Shiga T. Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes in Spontaneous Adverse Event Reporting: A Retrospective Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database (2004–2021). *Drugs - Real World Outcomes.* déc 2022;9(4):551-9.
- [95] Hydroxychloroquine- and azithromycin-related heart disorders. *React Wkly.* juin 2020; 1807(1):8-8.
- [96] Plasencia-García BO, Rodríguez-Menéndez G, Rico-Rangel MI, Rubio-García A, Torelló-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology (Berl).* Févr 2021; 238(2):329-40
- [97] Malaty M, Kayes T, Amarasekera AT, Kodsi M, MacIntyre CR, Tan TC. Incidence and treatment of arrhythmias secondary to coronavirus infection in humans: A systematic review. *Eur J Clin Invest.* févr 2021
- [98] Lehmann DF, Eggleston WD, Wang D. Validation and Clinical Utility of the hERG IC50:C max Ratio to Determine the Risk of Drug-Induced Torsades de Pointes: A Meta-Analysis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* mars 2018;38(3):341-8.

- [99] Yousafzai ADK, Bangash AH, Asghar SY, Abbas SMM, Khawaja HF, Zehra S, et al. Clinical efficacy of Azithromycin for COVID-19 management: A systematic meta-analysis of meta-analyses. *Heart Lung*. Juill 2023; 60:127-32
- [100] Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf*. Avr 2019; 42(4):529-38.
- [101] Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, Capone F, Parolin M, Donato F, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol*. Oct 2020; 316:280-4.
- [102] Bernardini A, Ciconte G, Negro G, Rondine R, Mecarocci V, Viva T, et al. Assessing QT interval in COVID-19 patients: safety of hydroxychloroquine-azithromycin combination regimen. *Int J Cardiol*. févr 2021;324:242-8.
- [103] Porta L, Lee M tse G, Hsu WT, Hsu TC, Tsai TY, Lee CC. Fluoroquinolone use and serious arrhythmias: A nationwide case-crossover study. *Resuscitation*. juin 2019;139:262-8.
- [104] De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Acquired drug-induced long QTc: new insights coming from a retrospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2018;74(12):1645-51.
- [105] Huang HD, Jneid H, Aziz M, Ravi V, Sharma PS, Larsen T, et al. Safety and Effectiveness of Hydroxychloroquine and Azithromycin Combination Therapy for Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: A Propensity-Matched Study. *Cardiol Ther*. Déc 2020; 9(2):523-34.
- [106] Fernandes FM, Da Silva Paulino AM, Sedda BC, Da Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. *Saudi Pharm J*. févr 2019;27(2):229-34
- [107] Eljaaly K, Alshehri S, Bhattacharjee S, Al-Tawfiq JA, Patanwala AE. Contraindicated drug–drug interactions associated with oral antimicrobial agents

- prescribed in the ambulatory care setting in the United States. *Clin Microbiol Infect.* Mai 2019; 25(5):620-2.
- [108] Das B, Rawat VS, Ramasubbu SK, Agnihotri A, Kumar B. Potential drug-drug interaction prevalence and risk factors associated with QT interval prolonging psychotropic use in children and adolescents. *Prog Pediatr Cardiol.* Mars 2022; 64:101456.
- [109] Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* nov 2020;59(2):329-36.
- [110] Chotsiri P, Tarning J, Hoggund RM, Watson JA, White NJ. Pharmacometric and Electrocardiographic Evaluation of Chloroquine and Azithromycin in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* Oct 2022;112(4):824-35.
- [111] Matsukura S, Nakamura Y, Hoshiai K, Hayashi T, Koga T, Goto A, et al. Effects of moxifloxacin on the proarrhythmic surrogate markers in healthy Filipino subjects: Exposure-response modeling using ECG data of thorough QT/QTc study. *J Pharmacol Sci.* avr 2018;136(4):234-41.
- [112] Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamalimoghadamsiahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. *Int J Antimicrob Agents.* oct 2020;56(4):106143.
- [113] Taubel J, Pimenta D, Cole ST, Graff C, Kanters JK, Camm AJ. Effect of hyperglycaemia in combination with moxifloxacin on cardiac repolarization in male and female patients with type I diabetes. *Clin Res Cardiol.* oct 2022;111(10):1147-60.
- [114] Sanabria C, Migoya E, Mason JW, Stanworth SH, Katsube T, Machida M, et al. Effect of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, on QT/QTc Interval in Healthy Adult Subjects. *Clin Ther.* sept 2019;41(9):1724-1736.e4.
- [115] Wisialowski T, Gorczyca W, Harris P. Comparison of effects of moxifloxacin on QT, JTpeak and Tpe in conscious telemetered dogs and nonhuman primates. *J Pharmacol Toxicol Methods.* sept 2019;99:106595.

- [116] Champéroux P, Fares R, Bastogne T, Richard S, Le Guennec J, Thireau J. Contribution of haemodynamic side effects and associated autonomic reflexes to ventricular arrhythmias triggering by torsadogenic hERG blocking drugs. *Br J Pharmacol*. sept 2022;179(18):4549-62.
- [117] Goto A, Sakamoto K, Hagiwara-Nagasawa M, Kambayashi R, Chiba K, Nuno Y, et al. In vivo analysis of the effects of intravenously as well as orally administered moxifloxacin on the pharmacokinetic and electrocardiographic variables along with its torsadogenic action in the chronic atrioventricular block cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Sci*. août 2020;143(4):272-80.
- [118] Goto A, Hagiwara-Nagasawa M, Izumi-Nakaseko H, Kitta K, Hoshiai K, Chiba K, et al. Use of microminipigs for unveiling unknown mechanisms of azithromycin-induced cardiovascular death. *J Pharmacol Sci*. nov 2018;138(3):198-202.
- [119] Liu Y, Zhang R, Hancox JC, Zhang H. In silico investigation of pro-arrhythmic effects of azithromycin on the human ventricle. *Biochem Biophys Rep*. sept 2021;27:101043.
- [120] Uzelac I, Kaboudian A, Irvanian S, Siles-Paredes JG, Gumbart JC, Ashikaga H, et al. Quantifying arrhythmic long QT effects of hydroxychloroquine and azithromycin with whole-heart optical mapping and simulations. *Heart Rhythm O2*. août 2021;2(4):394-404.
- [121] Ellermann C, Könemann H, Wolfes J, Rath B, Wegner FK, Willy K, et al. Propofol abolishes torsade de pointes in different models of acquired long QT syndrome. *Sci Rep*. 22 juill 2020;10(1):12133.
- [122] Polak S, Romero K, Berg A, Patel N, Jamei M, Hermann D, et al. Quantitative approach for cardiac risk assessment and interpretation in tuberculosis drug development. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. juin 2018;45(3):457-67.
- [123] Patel N, Hatley O, Berg A, Romero K, Wisniowska B, Hanna D, et al. Towards Bridging Translational Gap in Cardiotoxicity Prediction: an Application of Progressive Cardiac Risk Assessment Strategy in TdP Risk Assessment of Moxifloxacin. *AAPS J*. mai 2018;20(3):47.

- [124] Podgurskaya, A D et al. “The Use of iPSC-Derived Cardiomyocytes and Optical Mapping for Erythromycin Arrhythmogenicity Testing.” *Cardiovascular toxicology* vol. 19,6 (2019): 518-528.
- [125] Devaux, F et al. “Torsade de pointe sur interaction médicamenteuse entre sotalol et ciprofloxacine” [Torsade de pointe resulting from a drug interaction between sotalol and ciprofloxacin]. *Revue médicale de Liege* vol. 74,7-8 (2019): 382-387
- [126] Bian S, Tang X, Lei W. A case of torsades de pointes induced by the third-generation EGFR-TKI, osimertinib combined with moxifloxacin. *BMC Pulm Med.* déc 2020;20(1):181.
- [127] Sahashi Y, Takasugi N, Naruse G, Kubota T, Nishigaki K, Minatoguchi S. Microvolt T-wave alternans monitoring in a patient with levofloxacin-induced Torsade de Pointes. *J Electrocardiol.* janv 2018;51(1):108-10.
- [128] Al-Jazairi AS, Alotaibi HS. Possible Azithromycin-Induced Life-Threatening Arrhythmia Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: A Case Report. *Am J Case Rep.* 12 nov 2020;21.
- [129] Galstyan A, Borisov S, Sinitsyn M, Ivanova D, Slogodskay L. Safety of bedaquiline for treatment of MDR/XDR tuberculosis in HIV co-infected patients. In: *Tuberculosis. European Respiratory Society; 2019.* p. PA2990.
- [130] Russo V, Carbone A, Mottola FF, Mocerino R, Verde R, Attena E, et al. Effect of Triple Combination Therapy With Lopinavir-Ritonavir, Azithromycin, and Hydroxychloroquine on QT Interval and Arrhythmic Risk in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Pharmacol.* 8 oct 2020;11:582348.
- [131] Lee DH, Armanious M, Huang J, Jeong D, Druta M, Fradley MG. Case of pembrolizumab-induced myocarditis presenting as torsades de pointes with safe re-challenge. *J Oncol Pharm Pract.* sept 2020;26(6):1544-8.
- [132] Petit PF, Hantson P, Jadoul M, Gillion V. The Case | Severe hypokalemia complicated by a syncope. *Kidney Int.* juill 2018;94(1):225-6.
- [133] Yasmin Kusumawardhani N, Huang I, Martanto E, Sihite TA, Nugraha ES, Prodjosoewojo S, et al. Lethal Arrhythmia ( Torsade de Pointes ) in COVID-19: An Event Synergistically Induced by Viral Associated Cardiac Injury, Hyperinflammatory Response, and Treatment Drug? *Clin Med Insights Case Rep.* janv 2020.

- [134] Mehra I, Isaac S, Kundu S, Chahal K. AZITHROMYCIN-INDUCED TORSADES DE POINTES. *Chest*. oct 2021;160(4):A155.
- [135] Tilton JJ, Sadr R, Groo VL. Concomitant use of levofloxacin and fluconazole leading to possible torsades de pointes. *J Oncol Pharm Pract*. déc 2019;25(8):2004-6.
- [136] Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine Mal Infect*. juin 2020;50(4):384.
- [137] Azithromycin/hydroxychloroquine/propofol. *Reactions Weekly* 1825, 58 (2020).
- [138] Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. *Hear Case Rep*. mai 2020;6(5):244-8.
- [139] McGaughey TJ, Kelly SE, Williams B, Shah SA. QTc prolongation with energy drinks comparable to moxifloxacin. *Prog Pediatr Cardiol*. juin 2018;49:63-5.
- [140] Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *Circulation*. 16 juin 2020;141(24).
- [141] Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit T (Bee). Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. avr 2020;9(3):215-21.
- [142] Khan F, Ismail M, Khan Q, Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 3 oct 2018;17(10):1029-39.
- [143] Parra-Lara LG, Martínez-Arboleda JJ, Rosso F. Azithromycin and SARS-CoV-2 infection: Where we are now and where we are going. *J Glob Antimicrob Resist*. sept 2020;22:680-4.
- [144] Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral

- infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents*. août 2020;56(2):106053.
- [145] Firth A, Prathapan P. Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. *Eur J Med Chem*. déc 2020;207.
- [146] Rolfe RJ, Shaikh H, Tillekeratne LG. Mass drug administration of antibacterials: weighing the evidence regarding benefits and risks. *Infect Dis Poverty*. déc 2022;11(1):77.
- [147] Indraratna P, Tardo D, Delves M, Szirt R, Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. *J Gen Intern Med*. mars 2020;35(3):865-73.
- [148] TeBay C, Hill AP, Windley MJ. Metabolic and electrolyte abnormalities as risk factors in drug-induced long QT syndrome. *Biophys Rev*. févr 2022;14(1):353-67.
- [149] Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf*. août 2020;43(8):691-8.
- [150] Carron J, Sharif Z, Hussein H, Kennedy M, McAdam B, Sheahan R. Clinical guidance for navigating the QTc-prolonging and arrhythmogenic potential of pharmacotherapy during the COVID-19 pandemic. *Ir J Med Sci* 1971 -. févr 2021;190(1):403-9.
- [151] Zequn Z, Yujia W, Dingding Q, Jiangfang L. Off-label use of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir in COVID-19 risks prolonging the QT interval by targeting the hERG channel. *Eur J Pharmacol*. févr 2021;893:173813.
- [152] Eraikhuemen N, Julien D, Kelly A, Lindsay T, Lazaridis D. Treatment of Community-Acquired Pneumonia: A Focus on Lefamulin. *Infect Dis Ther*. mars 2021;10(1):149-63.
- [153] World Health Organization. (2004). The world medicines situation, 2nd ed. World Health Organization.
- [154] Nations Unies. COVID-19 : l'OMS alerte sur les résistances aux antibiotiques en Europe. Date : 18 novembre, 2020.

- [155] OMS. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19. Dernière mise à jour : 29 janvier 2021.
- [156] Haute autorité de santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux. Avril 2013.
- [157] Daihong Guo DG, Yun Cai YC, Rui Wang RW, et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. sept 2010;(9):631-40.
- [158] Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Médecine*. nov 2017;96(44):e8273.

## **Résumé**

La présente revue systématique vise à explorer le lien entre l'utilisation d'antibiotiques et la survenue de torsades de pointes, une arythmie cardiaque potentiellement mortelle, mettant en danger la vie du patient.

Pour atteindre cet objectif, une recherche approfondie a été réalisée dans trois bases de données médicales, PubMed, Sciencedirect et Springer.

Les résultats de cette revue systématique ont permis de mettre en évidence une association entre certains antibiotiques et un risque accru de torsades de pointes. Parmi les antibiotiques étudiés, certains macrolides, fluoroquinolones ont été identifiés comme étant associés à un risque de TdP.

De plus, certains facteurs de risque individuels, tels que des antécédents cardiaques, des troubles électrolytiques, des interactions médicamenteuses, ont été identifiés comme étant des déterminants importants de la survenue de TdP chez les patients traités par antibiotiques.

Cette revue systématique souligne le risque potentiel de torsades de pointes lié à l'antibiothérapie, surtout chez les patients à risque. Les cliniciens doivent évaluer attentivement les bénéfices et les risques pour chaque patient. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre et minimiser ces complications cardiaques

## **Abstract**

This systematic review aims to explore the link between antibiotic use and the occurrence of torsades de pointes, a potentially life-threatening cardiac arrhythmia.

To achieve this objective, an in-depth search was carried out in three medical databases, PubMed, Sciencedirect and Springer.

The results of this systematic review revealed an association between certain antibiotics and an increased risk of torsades de pointes. Among the antibiotics studied, certain macrolides and fluoroquinolones were identified as being associated with a risk of TdP.

In addition, individual risk factors such as cardiac history, electrolyte disorders and drug interactions were identified as important determinants of TdP in patients treated with antibiotics.

This systematic review highlights the potential risk of torsades de pointes associated with antibiotic therapy, especially in at-risk patients. Clinicians must carefully weigh up the benefits and risks for each individual patient. Further studies are needed to better understand and minimize these cardiac complications.

## ملخص

الغرض من هذه المراجعة المنهجية هو استكشاف الصلة بين استخدام المضادات الحيوية و حدوث torsades de pointes (TdP)، وهو عدم انتظام ضربات القلب الذي قد يهدد الحياة.

لتحقيق هذا الهدف، تم إجراء بحث شامل في ثلاث قواعد بيانات طبية PubMed و ScienceDirect و Springer، كشفت نتائج هذه المراجعة المنهجية عن وجود ارتباط بين مضادات حيوية معينة وزيادة خطر حدوث TdP. من بين المضادات الحيوية التي تمت دراستها، تم تحديد بعض الماكروليدات والفلوروكينولون على أنها مرتبطة بخطر الإصابة بـ TdP.

بالإضافة إلى ذلك، تم تحديد عوامل الخطر الفردية مثل تاريخ القلب واضطرابات التحليل الكهربائي والتفاعلات الدوائية كمحددات مهمة لحدوث TdP في المرضى الذين عولجوا بالمضادات الحيوية.

تسلط هذه المراجعة المنهجية الضوء على المخاطر المحتملة المتعلقة بالعلاج بالمضادات الحيوية، خاصة في المرضى المعرضين للخطر. يجب على الأطباء تقييم الفوائد والمخاطر لكل مريض بعناية. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لفهم هذه المضاعفات القلبية وتقليلها بشكل أفضل.