

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
De la Recherche Scientifique
Université Abou-Bekr Belkaid
Faculté de Médecine
Dr. B. BENZERDJEB- Tlemcen



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان -

Département de Pharmacie

**Mémoire de Fin d'Etude pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie**

Thème :

**Allongement de l'Intervalle QT acquis chez les Diabétiques
au Service de Médecine Interne du CHU Tlemcen**

Présenté par : **ACIMI Amira**

Soutenu Publiquement le 8 Juin 2015

Directeur de Mémoire : Pr. LOUNICI Ali Chef de Service en Médecine Interne CHU Tlemcen

Membres de Jury :

Président : Pr. K. MEGUENNI Chef de Service en Epidémiologie CHU Tlemcen

Membres : Dr. T. YLES Maitre assistante en Réanimation CHU Tlemcen

Dr. RAHMOUNE Maitre Assistante en biophysique CHU Tlemcen

Dr. F. KADOUR Maitre Assistant en pharmacie industrielle CHU Tlemcen

Année Universitaire 2014-2015

Je dédie ce mémoire ;

A mes parents

Qui sont la source de ma réussite, pour l'aide et les encouragements qui m' ont apportés tout au long de ma vie,

A mon frère Amine avec toute mon affection

A mon fiancé Ouassama

Tu as toujours été pour moi une aide efficace et sure et sans toi ce travail ne serait pas ce qu'il est.

A tous, parent, amis et collègues qui me sont chers

*A monsieur le professeur **Lounici Ali***

Il nous a guidé dans l'élaboration de ce mémoire avec compétence, gentillesse et générosité et nous a montré la plus grande compréhension, qu'il nous soit permis de lui exprimer ici nos vifs remerciements.

REMERCIEMENTS

*A monsieur le professeur **Kaouel MEGUENNI** qu'il soit remercié de nous avoir fait le très grand honneur de présider notre jury de mémoire.*

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

*A Docteur **YELES.T** nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre Jury, d'avoir sacrifié de votre temps.*

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance et notre considération.

*A Docteur **RAHMOUN** nous la remercions vivement de l'honneur qu'elle nous fait de juger notre mémoire.*

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

*A Docteur **KADOUR.F** Nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous témoigner en acceptant de juger ce mémoire.*

Il nous est très agréable de vous exprimer notre gratitude, et reconnaissance.

REMERCIEMENTS

On remercie Dr. Ghembaza.M.A et tous les assistants de service de médecine interne CHU Tlemcen pour leurs conseils précieux et leur aide durant toute la période de mon travail.

On tient à remercier Dr Touil.F.Y , Dr Bensaada.T , Dr Tabti.A , Dr Bouizem.F.Z, Dr Dakkoum et tous les résidents de service de médecine interne CHU Tlemcen pour l'aide et l'amitié qu'ils m'ont toujours prodiguée.

A Dr Henaoui, Dr Senousaoui.Y ,Dr Saim.H et tous les médecins de service d'épidémiologie CHU Tlemcen, votre savoir et votre compétence nous ont permis de valoriser les résultats de ce travail.

On remercie Dr Abourijel.N et le corps professoral et administratif de la faculté de médecine, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et leurs grands efforts déployés pour assurer à leurs étudiants une formation optimale

A tous le personnel du service de médecine interne CHU Tlemcen

A tous ceux qui a contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail

Table des Matières

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION.....2

Chapitre 1 : GENERALITES

1.1. Rappel.....5

 1.1.1 Diabète5

 1.1.1.1 Epidémiologie5

 1.1.1.2 Critères de diagnostique6

 1.1.1.3 Classification.....8

 1.1.1.4 Physiopathologie du diabète type1 et type 210

 1.1.1.5 Complications.....11

 1.1.1.6 Traitement.....12

 1.1.1.6.1 Diabète type 112

 1.1.1.6.2 Diabète type 216

1.2. Physiologie / physiopathologie cardiaque.....21

 1.2.1 Physiologie cardiaque.....21

 1.2.1.1. Potentiel d'action23

 1.2.1.2 Potentiel d'action sue ECG.....25

 1.2.1.3 L'intervalle QT.....27

 1.2.1.4 Technique de mesure de l'intervalle QT27

 1.2.1.5 Valeurs normales de l'intervalle QT29

1.2.2. Physiopathologie : Intervalle QT long.....	29
1.2.2.1 QT long congénital	29
1.2.2.2. QT long acquis	31
1.2.2.3 Mécanisme de l’allongement de l’intervalle QT acquis.....	32
1.2.2.4 Intérêt de l’évaluation de l’intervalle QT	34
1.2.2.5 Arythmie- Intervalle QT long.....	35
1.2.2.6 Les facteurs physiologiques allongeant le QT.....	36
1.2.2.6.1. Influence de la fréquence cardiaque :.....	36
1.2.2.6.2. Influence de l’âge	38
1.2.2.6.3 Influence du genre sur l’intervalle QT	39
1.2.2.6.4 Prédisposition génétique.....	40
1.2.2.6.5 Ajustement de l’intervalle QT à la durée du QRS	40
1.2.2.6.6 Autres.....	41
1.2.2.7 Les facteurs extrinsèques qui allongent le QT	41
1.2.2.7.1 Les maladies sous jacentes	41
1.2.2.7.2 les facteurs d’ordre métabolique	42
1.2.2.7.3 Les médicaments.....	42
1.2.2.7.4 Les critères pour poser le diagnostique de QT long acquis médicamenteux.....	43
1.2.2.7.5 Présentation clinique	44
1.2.2.7.6 La prévention et le suivi	44

1.3 Les médicaments qui allongent le QT.....	46
1.3.1 Généralité	46
1.3.2 Différents mécanismes d’allongement de l’intervalle QT	47
1.3.3 Mécanisme d’allongement de QT médicamenteux	49
1.3.3.1 Les antiarythmiques	49
1.3.3.2 Les antipsychotiques.....	58
1.3.3.3 Les antibiotiques	59
1.3.3.4 Les antihistaminiques	59
1.3.3.5 Divers	60
1.3.4 Les facteurs favorisants	61
1.3.4.1 Les associations médicamenteuses	61
1.3.4.2 Le système du cytochrome P450 (CYP450)	61
1.3.5 Risques thérapeutiques et risques industriels	62
1.3.6 Prédiction du risque	63

CHAPITRE 2 : PARTIE PRATIQUE

2.1 MATERIELS ET METHODES.....	65
2.1.1-Types d’étude	65
2.1.2-Population d’étude.....	65
2.1.2.1 Recrutement des patients.....	65
2.1.2.2-Critères d’inclusion	65
2.1.2.3 Les critères d’exclusion	65
2.1.2.4 Critère de jugement	65
2.1.3 Méthode de recueil des données	66
2.1.4 Méthode d’exploitation des données	68

2.2-RESULTATS.....	69
2.2.1 L'analyse descriptive	69
2.2.1.1 Répartition des cas selon le sexe	69
2.2.1.2 Répartition des cas selon l'âge	70
2.2.1.3 Répartition des cas selon le mode d'orientation	71
2.2.1.4-Répartition des cas selon le type de diabète ;;;;	72
2.2.1.5 Répartition des cas selon la durée de diabète	72
2.2.1.6 Répartition des cas selon les complications du diabète	73
2.2.1.7- Répartition des facteurs de risque	74
2.2.1.8 Répartition des cas selon l'allongement de l'intervalle QT.....	75
2.2.2 Etude univarié	76
2.2.2.1 Répartition des cas selon l'intervalle QT et les autres variables	76
2.2.2.2 Tableau synthétique de l'étude univarié	85
2.2.3 les différents médicaments induisant un QT long pris par les patients inclus dans l'étude	86
2.3 DISCUSSION.....	87
CONCLUSION.....	97
BIBLIOGRAPHIE.....	98
ANNEXES.....	111

Tableau 01 : Critères de diagnostics du diabète sucré et les intolérances au glucose selon l'ADA et l'OMS.

Tableau 02: La différenciation des diabètes de type 1 et 2 selon leurs caractéristiques propres selon CEEDMM.

Tableau 03 : Les objectifs glycémiques selon CEEDMM.

Tableau 04 : Algorithme de traitement du diabète type2

Tableau 05 : Définition des valeurs normales du QTc en millisecondes

Tableau 06 : Critères diagnostiques du syndrome du QT long congénital. D'après Schwartz, et al1998

Tableau 07. Relation phénotype–génotype pour les six loci actuellement connus

Tableau 08 : Les valeurs de l'intervalle QT corrigé (QTc) en fonction de l'âge et du genre

Tableau09: Approche clinique par anamnèse personnelle et familiale.

Tableau 10: Les examens cliniques.

Tableau 11: Classification de Vaughan Williams des antiarythmique.

Tableau 12 : La liste des médicaments utilisés fréquemment et dépendant du CYP450.

Tableau 13 : La répartition des cas selon l'âge (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 14 : La répartition des cas selon l'intervalle d'âge (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 15 : Répartition des cas selon l'âge et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 16 : Répartition des cas selon le type du diabète et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 17 : Répartition des cas selon la durée du diabète et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 18 : Répartition des patients selon les cas sous insuline et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 19 : Répartition des patients selon les cas sous ADO et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 20 : Répartition selon le taux HbA1c et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 21 : Répartition selon le mode d'orientation et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 22 : Répartition selon HTA et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 23 : Répartition selon dyslipidémie et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 24 : Répartition selon le tabac et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 25 : Répartition selon l'activité physique et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 26 : Répartition selon les ATCD familiaux et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 27 : Répartition selon IPS et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 28 : Répartition selon le score DN4 et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 01 : Schéma su système de conduction cardiaque.

Figure 02: potentiel du tissu nodal.

Figure 03 : Les échanges ioniques transmembranaires.

Figure 04: Schéma d'un potentiel d'action.

Figure 05 : ECG formes d'ondes et intervalles

Figure 06 : Électrocardiogramme normal à partir d'un sujet sain.

Figure 07 : Illustration de la méthode de mesure de l'intervalle QT et sa correction selon la formule de Bazett en utilisant l'intervalle RR précédant

Figure 08 : Aspects morphologiques spécifiques de l'onde T à l'ECG en dérivationes DII et V5 pour les trois principaux gènes du syndrome du QT long congénital

Figure 09 : Représentation des courants participants aux différentes phases du potentiel d'action avec des courants entrants dépolarisants et des courants sortants repolarisants.

Figure 10 : Schéma du canal potassique Ikr.

Figure 11: Aspect des torsades de point sur ECG.

Figure 12 : Hypothèse des mécanismes fondamentaux des arythmies liés à intervalles QT long.

Figure13 : Exemple de la mesure du l'intervalle QT sur la dérivation III et correction du QT selon la formule de Bazett, pour tenir compte de la fréquence cardiaque

Figure 14 : Onde T avant et après l'effet des médicaments.

Figure 15 : Effet des différentes classes d'antiarythmique sur les phase de PA (0 ,1 ,2,3,4) dans la classification de Vaughan William.

Figure 16 : Augmentation du PA par les antiarythmique dede classe Ia.

Figure 17 : Structure de la Quinidine.

Figure 18 : Raccourcissement du PA par les antiarythmiques de classe IB.

Figure 19 : Structure de la Lidocaine.

Figure 20 : Aucun effet sur le PA par les antiarythmiques de classe Ic.

Figure 21 : Prolongation du PA par les antiarythmique de classe III.

Figure 22 : Structure de l'amiodarone.

Figure 23 : Effet de l'amiodarone sur le PA.

Figure 24 : Allongement de l'intervalle QT par intoxication volontaire au sotalol.

Figure25: Augmentation du PA par les antiarythmiques de classe IV.

Figure 26 : Les dérivations du plan frontal (des extrémités ou des membres) représentées sur un schéma à six axes.

Figure 27 : Les six dérivations dans le plan frontal.

Figure 28 : Les dérivations du plan horizontal (précordial et thoracique) sont obtenues avec les électrodes placées comme sur ce schéma.

Figure 29 : Les six dérivations dans le plan horizontal donnent une représentation en 3 dimensions de l'activité électrique du cœur.

Figure 30 : Plan frontal et plan horizontal avec les 12 dérivations.

Figure 31 : Exemple d'un tracé ECG ou les 12 dérivations apparaissent.

Figure 32 : Illustration de la méthode de mesure de l'intervalle QT.

Figure 33 : Exemple de la mesure du l'intervalle QT sur la dérivation III et correction du QT selon la formule de Bazett.

Figure 34 : La répartition des cas selon le sexe (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 35 : La répartition des cas selon l'âge et le sexe (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 36 : La répartition selon le mode d'orientation des patients (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 37 : La répartition des cas par type de diabète (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 38 : La répartition des cas selon la durée du diabète. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 39 : La répartition des complications du diabète. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 40 : La répartition des facteurs de risque. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 41 : Répartition des cas selon l'allongement de l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 42 : Répartition des cas selon le sexe et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 43 : Répartition des cas selon le sexe et l'intervalle QT calculé. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 44: Répartition des cas selon la prise médicamenteuse et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 45: Répartition des cas selon le sexe et l'intervalle QT et la prise des médicaments. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 46 : Répartition selon le taux HbA1c et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 47 : Répartition selon la glycémie capillaire à jeun et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 48 : Répartition selon les complications du diabète et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Figure 49 : Répartition des cas selon l'IMC et l'intervalle QT. (Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

LISTE DES ABREVEATIONS

- ✓ **ECG** : Electrocardiogramme
- ✓ **Fc** : Fréquence cardiaque
- ✓ **QTc** : QT corrigé
- ✓ **DT1** : Diabète type 1
- ✓ **DT2**: Diabète type 2
- ✓ **DID** : Diabète insulino dépanadant
- ✓ **DIND** :Diabète non insulino dépanadant
- ✓ **HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- ✓ **ADO** : Antidiabétiques oraux.
- ✓ **HTA** : Hypertension artérielle .
- ✓ **AVC** : Accident vasculaire cérébrale
- ✓ **IDM** : Infarctus du myocarde
- ✓ **AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- ✓ **IMC** : Indice de masse corporelle
- ✓ **IPS** : Index de pression systolique
- ✓ **ATCD**: Antécédents
- ✓ **SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences
- ✓ **NAC** : Neuropathie autonome cardiaque
- ✓ **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- ✓ **ADA** : l'American Diabètes Association
- ✓ **FID** : Fédération internationale du diabète
- ✓ **HGPO** : hyperglycémie provoquée par voie orale

LISTE DES ABREVEATIONS

- ✓ **ALFEDIAM** : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques
- ✓ **ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé .
- ✓ **NDDG** : National Diabetes Data Group
- ✓ **LADA** : latent autoimmune diabetes in adult
- ✓ **NPH** : Neutral Protamine Hagedorn
- ✓ **ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique
- ✓ **AFD** : Association française des diabétiques
- ✓ **AJD** : Aide aux jeunes diabétiques
- ✓ **KATP** : potassiques ATP-dépendants
- ✓ **SUR1** : Récepteur Sulfamides
- ✓ **GLUT-4** : translocation des transporteurs du glucose
- ✓ **PPAR** : peroxyosome proliferator activated receptor
- ✓ **PP** : peroxyosome proliferator
- ✓ **GIP** : glucose-dépendant insulintropic polypeptide
- ✓ **DPP-4** : dipeptidyl peptidase-4
- ✓ **VLDL** : Very Low Density Lipoprotein
- ✓ **GLP-1** : glucagon-like peptide
- ✓ **CB1** : récepteur des cannabinoïdes endogènes
- ✓ **UKPDS** : United Kingdom Prospective Diabetes Study
- ✓ **IKur** : canaux potassiques ultra rapide
- ✓ **IKr** : canaux potassiques ultra rapide
- ✓ **IKs** : canaux potassiques ultra rapide

LISTE DES ABREVEATIONS

- ✓ **T ½** : temps de demi-vie
- ✓ **PA** : potentiel d'action
- ✓ **Epi** : Epicarde
- ✓ **Endo** : Endocarde
- ✓ **PF** : Fibres de purkinje
- ✓ **CYP450** : système du cytochrome P450

Introduction

INTRODUCTION

Le syndrome du QT long, qu'il soit acquis ou génétiquement déterminé, est caractérisé par une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et est associé à une augmentation du risque d'arythmie sous forme de torsades de pointe et d'une mortalité accrue. [1]

La prolongation de l'intervalle QT résulte d'une dysfonction des canaux ioniques et des protéines impliquées dans la repolarisation du myocarde. L'intervalle QT se mesure du début du complexe QRS, qui correspond au début de la dépolarisation ventriculaire, à la fin de l'onde T, qui signe la fin de la repolarisation du ventricule. L'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) est considéré comme prolongé lorsqu'il est supérieur à 440 ms (homme/femme). [1]

Les torsades de pointe sont généralement de durée courte et se réduisent spontanément. Elles peuvent persister plus longtemps et engendrer une syncope ou une lipothymie. Elles peuvent également dégénérer en trouble du rythme ventriculaire grave appelé fibrillation ventriculaire et causer un décès. [46]

L'allongement de l'intervalle QT, bien qu'il soit spontané dans les formes congénitales, il peut être causé par certains médicaments. La liste des médicaments [117] est infiniment longue, dont la majorité d'entre eux est d'utilisation fréquente, peuvent allonger l'intervalle QT chez les sujets sains, réalisant le syndrome du QT long induit par les médicaments. Les classes de médicaments fréquemment impliqués sont les antiarythmiques, antibiotiques, antidépresseurs, antihistaminiques, diurétiques, hypolipémiants, antidiabétiques, certains antimycosiques et psychotropes.

Pendant la dernière décennie, la cause la plus commune du retrait ou la restriction de l'utilisation des médicaments qui ont déjà été commercialisés a été la prolongation de l'intervalle QT associée à une tachycardie ventriculaire polymorphe, ou torsade de pointes qui peut être fatale. [48]

Il est difficile de prédire ce phénomène par des études. Il ne s'agit pas le plus souvent d'un effet « classe » et il ne concerne que certaines molécules chez certains patients. Souvent, il ne peut être identifié qu'après la mise sur le marché, quand un nombre suffisamment important de patients y aura été exposé. En effet, il n'existe pas de relation simple entre torsades de pointes, prolongation de QT et blocage des canaux I_{Kr}. Il est donc difficile de prédire si un médicament particulier va causer des torsades chez un patient particulier ou dans un groupe. [118]

L'intervalle QT corrigé allongé est prédictif de cause de mortalité cardiovasculaire chez les personnes apparemment en bonne santé ainsi que chez les personnes ayant diverses conditions prédisposantes, y compris le diabète [112] et comme le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde [11]. Ainsi, en Algérie [8] le diabète prend des proportions importantes et sa prévalence est en pleine progression rapide.

Par conséquent, la mesure de QTc a été proposée comme une méthode simple et non invasive pour l'évaluation du risque cardiovasculaire dans le milieu clinique particulièrement chez les diabétiques. [112]

Dans le cadre du stage de formation universitaire effectué au niveau du service de médecine interne CHUT, nous avons été marqués par la fréquence élevée des complications du diabète et la gravité des risques associés à un intervalle QT long, ainsi nous avons jugé nécessaire de mener une étude pour déceler un allongement de QT chez les diabétiques.

Objectif principal :

- Déceler un allongement de l'intervalle QT chez les diabétiques.

Objectifs secondaires :

- Rechercher les médicaments pris par les patients induisant un allongement de QT.
- Rattacher l'allongement de l'intervalle QT à une prise médicamenteuse.

Pour atteindre nos objectifs nous avons scindé ce travail en deux parties :

Dans la première partie nous avons fait des rappels sur :

- Le diabète.
- La physiologie /physiopathologie cardiaque.
- Cardiotoxicité des médicaments (par l'allongement de l'intervalle QT).

La deuxième partie rapporte notre étude transversale qui s'est déroulée sur une période de 9 mois entre septembre 2014 et mai 2015 concernant 256 patients diabétiques

Chapitre I :

Généralités

1.1 RAPPELS

1.1.1 DIABETE :

Le diabète sucré est une affection qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou que l'organisme ne peut utiliser de manière efficace l'insuline qui est produite.[2].Il se reconnaît par une élévation chronique de la glycémie qui s'accompagne par une polydipsie, polyurie, asthénie, polyphagie, amaigrissement ou obésité, et des troubles de la conscience aboutissant à un coma mortel [2,3,4].

C'est est un groupe de maladies métaboliques, d'étiologie diverse, caractérisées par une hyperglycémie chronique, accompagnées d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. Cette hyperglycémie chronique est associée à des degrés divers, à des complications à long terme, touchant en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins [5,7,15,6].

Le diabète sucré se définit aussi par une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/l (7mmol/l) ou une glycémie supérieure à 2g /l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment ou lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale à deux reprises. Cette définition est fondée sur le seuil glycémique à risque de microangiopathie, en particulier à risque de rétinopathie [9,10].

1.1.1.1 Épidémiologie

Le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. Les études épidémiologiques ont montré qu'il frappe indistinctement toutes les populations et tous les groupes d'âge [11]. À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation spectaculaire ces dernières années. En 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a enregistré 356 millions diabétiques dans le monde [12].

De même, en 2010, la fédération internationale du diabète (FID) a enregistré un million 632 milles diabétiques en Algérie. Ce chiffre peut atteindre jusqu' à 2 millions 850 milles en 2030, avec une augmentation de 61milles nouveaux cas recensés par an. La prévalence mondiale, déclarée par FID, était de 8,5% et la prévalence nationale était de 7,4 %. Elle peut augmenter à plus 9,3% en 2030 [13].

En Algérie aussi [8], la prévalence du diabète est en pleine progression rapide. En 2003 dans le cadre de la prise en charge des maladies non transmissibles et de l'approche step wise de l'OMS, une étude des facteurs de risque a été réalisée au niveau des deux zones pilotes : Setif et Mostaganem, la prévalence du diabète par tranche d'âge a été la suivante :

Entre 25-35ans la prévalence de diabète est de 4,9%

Entre 35-44ans de 4,8%

Entre 45-54 ans de 7,8%

Entre 55-64ans de 8%

Le nombre de personnes diabétiques en Algérie pourrait être estimé, par extrapolation de 1 à 1,5 million de diabète [8]

Le diabète prend des proportions importantes en Algérie.

1.1.1.2 Critères diagnostiques

De nouveaux critères de diagnostic du diabète sucré ont été proposés, en juin 1997, par l'American Diabetes Association (ADA) sur la base d'études épidémiologiques qui ont permis de corrélérer les niveaux de la glycémie et le risque de survenue ultérieure d'une microangiopathie (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et des complications cardiovasculaires (coronaropathie et artérite des membres inférieurs). Par la suite, ces critères ont été retenus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [5], l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM) et l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) [17] (**Tableau 01**).

Tableau 01 : Critères de diagnostique du diabète sucré et les intolérances au glucose selon l'ADA [Halimi et Benhamou, 1997 ; Buysschaert et Hermans, 1998] et l'OMS [Alberti et Zimmet, 1998].

Stade	Glycémie (plasma veineux); mg/dl)		
	A jeun	Au hasard	A 2 heures (HGPO)
Normal	<110		<140
Altération de l'homéostasie glucidique			
Glycémie à jeun anormale	≥110<126		
Intolérance glucidique			≥140<200
Diabète sucré	≥126	≥200 et symptômes	≥200

Les critères de diagnostique modifiés permettent désormais d'établir de trois manières la présence d'un diabète sucré tel qu'ils sont indiqué dans le **tableau 1**. Chacun doit cependant être confirmée ultérieurement (un autre jour) par une des trois méthodes. Il est cependant conseillé de privilégier le diagnostic du diabète sur la mesure de la glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l).

Une glycémie plasmatique à jeun de 110 mg/dl (6 mmol/l) a été choisie comme limite supérieure de la normale, de même qu'une valeur de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) à la deuxième heure d'une HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g glucose).

Le Comité d'Experts a également identifié un groupe intermédiaire de sujets chez lesquels les valeurs glycémiques, bien qu'inférieures aux nouvelles limites, sont considérées comme excessives pour être qualifiées de normales. Les sujets situés dans cette zone «frontière» présentent ce qu'il est désormais convenu d'appeler une «homéostasie glucidique anormale». Il s'agit d'un groupe présentant une intolérance glucidique «classique» (définie par une valeur ≥ 140 et < 200 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l et $< 11,1$ mmol/l) à la deuxième heure d'une HGPO, et un deuxième groupe de sujets présentant «seulement» une hyperglycémie à jeun ≥ 110 et < 126 mg/dl [7].

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) reste utile pour documenter la qualité intégrée du contrôle glycémique récent, mais son dosage n'est pas recommandé pour établir la présence d'un diabète sucré [4].

1.1.1.3 Classification

Depuis 1997, une nouvelle classification du diabète sucré a été proposée par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplaçant celle élaborée en 1979 par le "National Diabetes Data Group" (NDDG) et confirmée en 1980 par l'OMS [15].

Les expressions de diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant sont supprimées. Le Comité d'Experts a estimé que ces termes, sources de confusion, étaient basés sur une classification thérapeutique plutôt qu'étiologique. La nouvelle classification définit le diabète de type 1, le diabète de type 2, diabète gestationnel et les autres diabètes d'étiologies spécifiques [4].

- **Le diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant DID) :** représente 10% environ de tous les cas de diabète et se déclare généralement à l'enfance suite une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques [2]. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules β fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète) [16]. Il en existe deux formes: une forme auto-immune, la plus fréquente, dans laquelle une immunité cellulaire anormale détruit les cellules β , et une forme idiopathique caractérisé par l'absence d'auto-anticorps , plus rare [4].
- **Diabète de type 2 (anciennement appelé le diabète non insulino-dépendant DNID) :** c'est la forme de diabète la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète se manifeste communément à l'âge adulte [2]. C'est une maladie chronique et évolutive dans le temps.

Le diabète de type 2 est caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinosensibilité) [17 ,14].

L'insulinopénie s'aggrave avec le temps et le diabète de type 2 devient insulinorequérant dans la majorité des cas. Cette insulinopénie. Le pronostic de la maladie repose sur les complications, elles-mêmes dépendantes de l'équilibre glycémique, lipidique et tensionnel. [42]

- **Diabète gestationnel** : cette forme de diabète est généralement transitoire et disparaît dans les semaines suivant l'accouchement. Les femmes qui ont souffert du diabète gestationnel risquent davantage de développer un diabète type 2 par la suite [18].

- **Autres types de diabète :**

Diabètes génétiques : Il s'agit de diabètes survenant dans un contexte d'antécédents familiaux et d'atypie :

- Diabète MODY 2 : diabète modéré du sujet jeune.
- Diabète MODY 3 : diabète sévère du sujet jeune ou rapidement insulinorequérant ; pseudo-type 1.
- Diabète mitochondrial à transmission maternelle, rétinite pigmentaire, surdité. [1]

Diabètes secondaires : Un diabète sucré peut être secondaire à une pancr atopathie (pancréatite chronique ou aiguë, tumeur du pancréas , hémochromatose), à diverses endocrinopathies (phéochromocytomes, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, tumeurs endocrines pancréatiques et digestives) , les médicaments et les composés chimiques ou toxiques peuvent être aussi à l'origine d'un diabète secondaire. [4,19,20].

1.1.1.4 Physiopathologie du diabète type 1 et type 2 :

- Diabète type 1 :

Le diabète de type 1 (DT1) est caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules bêta-pancréatiques dont le mécanisme habituel est l'auto-immunité.

L'ancienne définition fondée sur des critères cliniques (diabète insulino-dépendant, ou DID) n'est pas opératoire car certaines formes cliniques n'exigent pas un traitement par l'insuline. Ainsi, le prédiabète de type 1, la phase de rémission et le diabète de type 1 lent, ou LADA (latent autoimmune diabetes in adult) sont d'authentiques diabètes de type 1 non «insulino-dépendants».

On distingue dans la classification de l'American Diabetes Association, qui fait référence, deux sous-types :

- le diabète de type 1 auto-immun, le plus fréquent (il représente plus de 90 % des cas en Europe), incluant le type 1 lent ou LADA.

- le diabète de type 1 idiopathique (caractérisé par l'absence d'auto-anticorps). Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini, incluant les diabètes céto-siques du sujet noir originaire d'Afrique subsaharienne et les diabètes suraigus japonais. [42]

- Diabète type 2 :

- L'insulinorésistance se caractérise par :

- L'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles.

- Au niveau du muscle lors de la charge en glucose, elle aboutit à un défaut de captation musculaire du glucose.

- Au niveau hépatique, on note un accroissement de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun.

. - Il existe également une insulinorésistance adipocytaire.

L'insulinopénie relative est caractérisée par une insuffisance de sécrétion d'insuline, compte tenu du niveau de la glycémie. Ce trouble, qui est présent dès le début de la maladie, est évolutif, inéluctable et s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à conduire au maximum au diabète insulinonécessitant. [42]

Tableau 02: La différenciation des diabètes de type 1 et 2 selon leurs caractéristiques propres [CEEDMM Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques 2010 /2011].

	Type 1	Type 2
Antécédents familiaux du même type	Rares	Fréquents
Âge de survenue	Plutôt avant 35ans	Plutôt après 35ans
Début	Rapide ou explosif	Lent et insidieux
Facteur déclenchant	Souvent +	Souvent +
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre ou absente
Poids	Normal ou maigre	Obésité ou surcharge
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure > 3g/L	Souvent < 2g/L
Cétose	Souvent présente	Le plus souvent absente
Complication dégénérative au diagnostic au moment du diagnostic	Absente	Présente dans 50% des cas
Cause principale de mortalité	Insuffisance rénale	Maladie cardio-vasculaire

1.1.1.5 Complications :

Les complications du diabète sont importantes et sont de deux types : des complications aiguës qui sont très répandues chez le diabète de type 1 et d'autres chroniques qui se trouvent surtout chez le diabète de type 2 [21].

Les complications métaboliques aiguës du diabète sont représentées par des accidents hypoglycémiques et trois types de complications hyperglycémiques : acidocétose diabétique, syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (anciennement coma hyperosmolaire) et acidose lactique [22].

Les complications chroniques du diabète, aussi bien de type 1, que de type 2, comprennent deux composantes : la microangiopathie et la macroangiopathie.

Si le diabète n'est qu'un facteur de risque de la macroangiopathie, au même titre que l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie ou le tabagisme, la microangiopathie apparaît spécifique de l'hyperglycémie, et elle est responsable des complications dites «dégénératives» du diabète sucré. Trois tissus sont particulièrement le siège de cette microangiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique. Il existe aussi une myocardiopathie diabétique par microangiopathie, mais celle-ci est moins étudiée.

La physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré met en jeu des facteurs métaboliques, vasculaires et génétiques qui interagissent les uns avec les autres. Parmi les facteurs métaboliques, on distingue l'accélération de la voie des polyols, la glycation des protéines, des anomalies du métabolisme des acides gras essentiels, l'augmentation de la voie oxydative, la carence en peptide-C et l'augmentation de production de facteurs de croissance. Les facteurs vasculaires sont représentés par la diminution de synthèse de l'oxyde nitrique et l'augmentation de l'activité de la protéine-kinase C.

Les facteurs génétiques impliqués concernent principalement la néphropathie, avec en particulier un polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et la neuropathie avec un polymorphisme du gène de la Na/K ATPase, qui pourraient expliquer la prédisposition ou la protection de certains patients vis-à-vis de ces complications [23].

1.1.1.6 Traitements :

1.1.1.6.1 Diabète type 1 :

Le traitement principal du diabète de type 1 est un traitement à vie, palliatif à base d'insuline.

- **Variétés d'insuline :**

- ✓ Insuline recombinante :

L'insuline humaine recombinante est strictement identique à l'insuline humaine.

✓ Analogues de l'insuline :

Les analogues de l'insuline sont structurellement modifiés pour obtenir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes. Les analogues rapides sont obtenus en modifiant la partie de la molécule participant à la formation des hexamères d'insuline. Les analogues lents sont obtenus soit en modifiant le point isoélectrique de la molécule (Insuline glargine : Lantus®, insuline parfaitement soluble à pH acide et précipitant au pH physiologique pour former un dépôt sous-cutané à libération lente), soit en formant un analogue acylé (adjonction d'un acide gras à courte chaîne), susceptible d'être adsorbé par l'albumine et ralenti dans sa solubilisation (Insuline détémir :Levemir®).

Les analogues rapides ont l'avantage d'être rapidement actifs au moment de la prise alimentaire et de ne pas persister pendant la phase interprandiale. Ils seront injectés juste avant ou, dans certains cas, jusqu'à 15min après le début du repas.

Les analogues lents ont une action prolongée, sans pic d'activité, et relativement reproductible d'un jour à l'autre. Ils seront administrés en 1 ou 2 injections à heure fixe. Ces analogues sont toujours concentrés à 100 U/mL.

Il existe donc une gamme de produits qui diffèrent par leur durée d'action :

- Les analogues rapides (3 à 5 heures :Insuline lispro : Humalog®, Insuline asparte :Novorapid®, Insuline glulisine :Apidra®).
- Les insulines humaines rapides (4 à 8 heures : Insuline humaine biogénétique: Actrapid®, Insuline humaine biogénétique isophane :Umuline rapide® ou «Insuman® : Arrêt de commercialisation») qui couvrent les besoins prandiaux.
- Les insulines humaines ralenties par la protamine, d'action intermédiaire (9 à 16 heures : Insuline humaine biogénétique isophane : NPH, pour Neutral Protamine Hagedorn), ou par un excès de zinc, d'action prolongée (environ 24 heures:Insuline humaine ADNr Ultraltard®).
- Les analogues lents (20 à 24 heures :Insuline glarine : Lantus®, 12 à 24 heures :Insuline détémir : Levemir®), qui couvrent les besoins basaux.

Il existe aussi des mélanges préconditionnés d'analogues rapides et d'analogues ralentis par la protamine (Insuline lispro :Humalog Mix®25 ou 50, Insuline asparte :Novomix®30, 50 et 70), dont le numéro correspond à la proportion d'analogue rapide présent dans le mélange.[42]

- **Vecteurs :**

Les vecteurs sont de deux types :

Les stylos à insuline réutilisables ou jetables pour toutes les insulines solubles, plus pratiques que les seringues jetables.

Les pompes portables pour l'administration continue, modulée et sous-cutanée d'insuline humaine, ou mieux d'analogue rapide. Plus efficaces, plus flexibles mais plus contraignantes et plus chères que le traitement basal – bolus par injections multiples ; à réserver aux échecs de l'insulinothérapie optimisée.

- **Doses :**

En général, moins de 1 U/kg de poids, auto-adaptation en fonction des glycémies (rétrospective \pm instantanée), de l'activité physique et de l'alimentation prévues.

Une méthode personnalisée dite « insulinothérapie fonctionnelle » est développée dans de nombreux centres. Elle vise à éduquer le patient diabétique pour qu'il puisse adapter son insulinothérapie à son mode de vie. Elle est fondée sur une étude analytique des raisonnements d'adaptation des doses d'insuline, distinguant :

- L'insuline pour vivre (basale).
- L'insuline pour manger (schématiquement fondée sur un ratio d'unités d'insuline par unité alimentaire de 10 g de glucides).
- L'insuline pour traiter (l'adaptation de l'insuline rapide pour corriger une hypo ou une hyperglycémie) ;
- L'insuline pour l'activité physique et autres situations de vie.

Cette méthode vise à conférer plus d'autonomie et à libérer le patient de certaines contraintes qui retentissent défavorablement sur la qualité de vie. [42]

- **Effets secondaires de l'insulinothérapie :**

Les effets secondaires sont les suivants :

- Hypoglycémies.
- Prise de poids, l'optimisation du contrôle glycémique a tendance à faire prendre du poids (augmentation de la masse maigre, suppression de la glycosurie, resucrage des hypoglycémies).
- Allergie rarissime.
- Lipoatrophies d'origine immunologique.
- Lipohypertrophies si piqûres au même endroit.[42]

- **Voies d'avenir :**

- ✓ Parmi les voies d'avenir, nous proposons des notions générales à travers les points suivants :

- Amélioration des capteurs de glycémie : implantabilité, lecture directe, lien au matériel d'injection, etc.
- Insuline inhalée ou autres voies d'administration : orale, patch percutané ;
- Nouveaux analogues de très longue durée d'action.
- Pompes « patch » jetables.
- Pompes implantables plus ou moins rétrocontrôlées (pancréas artificiel).
- Greffes de pancréas (cette dernière est déjà la règle, sauf contre-indication chez le diabétique néphropathe) et d'îlots .
- Développement des programmes de transplantation de cellules souches.
- Prévention : immunothérapie, vaccination des sujets à risque.
- Action permettant la régénération des cellules bêta

- **Traitement non insulinique :**

- Accompagnement et soutien psychologique comme pour toute maladie chronique.
- Alimentation variée et sans interdits, mais horaires et apports glucidiques réguliers (notion d'équivalence, d'index glycémique, de collations même si celles-ci sont moins de mise avec les analogues rapides, cf. infra).

- Exercice physique à recommander et à prendre en compte pour les doses d'insuline ; risque d'hypoglycémie.
- Utilité des associations de patients (AFD : Association française des diabétiques, AJD : Aide aux jeunes diabétiques) pour le soutien psychologique et comme sources d'information, d'activités de groupe, de défense des intérêts communs auprès des pouvoirs publics, des compagnies d'assurances.[42]

- **Objectifs glycémiques :**

Tableau 03 : Les objectifs glycémiques [CEEDMM Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques 2010/2011]

Objectifs glycémiques idéaux chez les diabétiques de type 1 non âgés	
Le matin à jeun	1-1,20 g/L
Avant les repas	0,8-1,2 g/L
2 heures après les repas	1,2-1,8 g/L
Au coucher	env 1,2 g/L
À 3 heures du matin	> 0,8 g/L
HbA1c	<= 7 %
Hypoglycémies modérées	0-5 / semaine
Hypoglycémies « sévères »	0
Nombre d'autocontrôles	3-6 / jour
Nombre d'injections	3-5 ou pompe

1.1.1.6.2 Diabète type 2:

- **Les traitements médicamenteux**

Le traitement pharmacologique actuel de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 repose sur :

- Une stimulation de la sécrétion d'insuline par **des sulfamides hypoglycémifiants (sulfonylurées)** ou des **glinides**.
- Une diminution de la production hépatique de glucose par les **Biguanid (metformine)**.
- Une augmentation de l'action de l'insuline (diminution de l'insulinorésistance) par les **glitazones (ou thiazolidinediones) ou metformine**.

- Un ralentissement de l'absorption intestinale de glucides alimentaires par l'**acarbose**.
- Une administration d'insuline (insulinothérapie) en cas d'échec d'antidiabétiques oraux [26,27,28].

➤ Les insulinosécréteurs

❖ **Les sulfamides hypoglycémiants (sulfonylurées)** : commercialisés sont le carbutamide (Glucidoral®), le gliclazide (Diamicron®), le glibenclamide (Daonil®), le glipizide (Glibénese®) et le glimépiride (Amarel®).

Les sulfamides hypoglycémiants stimulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants (KATP) des cellules β -pancréatiques des îlots de Langerhans via leur liaison à SUR1 (Récepteur Sulfamides), sous-unité de ces canaux ioniques. La dépolarisation consécutive permet l'ouverture de canaux calciques, l'augmentation cytosolique de Ca^{2+} induisant la sécrétion d'insuline. [29].

❖ **Les glinides ou méglitinides** : Cette famille d'insulino-sécrétants est représentée par la répaglinide et la natéglinide. Ils agissent comme les sulfonylurées mais leur action plus rapide en fait d'excellents médicaments pour « décapiter » le pic d'hyperglycémie postprandiale (avec moins d'hypoglycémies) [30,31].

➤ Les insulinosensibilisateurs

❖ **La metformine** : molécule de la classe des biguanides. Elle freine la production hépatique de glucose (par inhibition de la néoglucogenèse), augmente le captage musculaire du glucose (translocation des transporteurs du glucose GLUT-4) et la synthèse musculaire de glycogène, et inhibe la lipolyse au niveau du tissu adipeux et la production de VLDL par le foie [32].

Les dérivés disponibles sont principalement le Glucophage® (500 ; 850 ; 1 000 mg) et le Stagid® (700mg) [28].

➤ **Les glitazones (ou thiazolidinediones)** : sont des ligands pharmacologiques de récepteurs nucléaires PPAR (*peroxysome proliferator activated receptor*), sous-famille de la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription activés par des ligands naturels ou pharmacologiques. Les PPARs activés se fixent sur des séquences spécifiques d'ADN (PP : *peroxysome proliferator*). Les glitazones sont les agents pharmacologiques les plus puissants spécifiquement destinés à réduire la résistance à l'insuline. L'effet est tripolaire, d'abord *adipocytaire* (proadipogène et différenciation) et secondairement *musculaire* (amélioration de la captation de glucose par les myocytes) et *hépatique* (réduction de la production et amélioration de la captation du glucose) [33,34].

Les 2 molécules disponibles en thérapeutique sont la Rosiglitazone (Avandia® à 4 ou 8 mg, arrêt de commercialisation pour pharmacovigilance) et la Pioglitazone (Actos® à 15, 30 ou 45 mg) [28].

➤ **Insulinothérapie**

En cas d'échec du traitement antidiabétique oral chez le diabétique de type 2, il paraît nécessaire d'instaurer l'insulinothérapie précocement pour préserver le capital insulinosécrétoire résiduel [35].

Il est recommandé actuellement d'utiliser des associations d'insuline et d'antidiabétiques oraux dont les mécanismes d'action diffèrent, afin d'obtenir un équilibre glycémique dans des conditions de sécurité maximale [43].

L'insulinothérapie définitive devient bien évidemment nécessaire en cas de contre indication à la poursuite des antidiabétiques oraux (insuffisance rénale, hépatique...) [35].

➤ **Les nouvelles classes d'antidiabétiques**

De nouveaux agents antidiabétiques mettent à profit des systèmes de régulation non exploités jusqu'ici dans le traitement du diabète : le système des incrétines et celui des endocannabinoides [36].

❖ **Les incrétines** présente de réels intérêts comme alternative au traitement du diabète de type 2.

Les incrétines sont des hormones peptidiques secrétées par la muqueuse digestive lors du passage du bol alimentaire.

Ces incrétines libèrent en particulier le GIP (glucose-dépendant insulino-tropique polypeptide) et le GLP-1 (glucagon-like peptide), passent dans le sang et induisent une augmentation de la sécrétion d'insuline par des cellules β du pancréas, le GLP-1 étant le plus puissant stimulant de la sécrétion d'insuline. Par ailleurs, les incrétines sont détruites rapidement, en quelques minutes, par des enzymes peptidiques, en particulier la plus importante, la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4).

Chez les diabétiques de type 2, la diminution de l'effet sécréteur de l'insuline produite par ces incrétines est due à une diminution de la capacité sécrétoire de la muqueuse digestive des hormones peptidiques, en particulier les deux principales, le GIP et le GLP-1. Pour pallier cette carence de l'effet des incrétines, deux solutions sont à l'heure actuelle proposées.

Il peut être administré :

- Soit un inhibiteur de l'enzyme détruisant les incrétines physiologiques ; ce sont des inhibiteurs de la DPP-4 (Sitagliptine : Januvia®, 100 mg, voie orale).

- Soit un incrétinomimétique synthétique (analogues des incrétines), agoniste des récepteurs GLP1, résistant à l'action de la DPP-4, analogue du GLP-1 physiologique (Exénatide : Byetta®, stylo prérempli de 5 et 10 μ g en solution injectable sous-cutanée) [37,38,39,40].

❖ **Endocannabinoïdes** : L'inhibition du récepteur CB1 des cannabinoïdes endogènes améliore la sensibilité à l'insuline, abaisse la glycémie, et ralentit l'athérosclérose [41]

- **Les règles hygiéno-diététiques :**

- a. Activité physique :*

Elle nécessite au préalable une évaluation cardiologique.

- Intérêt de l'exercice physique régulier
 - diminution de l'incidence du diabète de type 2 dans une population à risque ;
 - amélioration de l'insulinorésistance et des paramètres métaboliques (action brève de 24 à 30 heures) ;
 - amélioration des chiffres tensionnels à l'effort .
 - augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse, sans modification pondérale notable en l'absence de contrôle alimentaire associé.

b. Alimentation :

Régime diabétique hypocalorique (si excès pondéral), équilibré, sans sucres d'absorption rapide.

Les objectifs sont la perte de 5 à 10 % du poids au diagnostic de la maladie, en cas de surcharge pondérale, et la correction avant tout des troubles du comportement alimentaire (grignotages). [42]

- **Objectif :**

La recherche d'un équilibre glycémique optimal avec un taux de l'hémoglobine glyquée HbA1c) < 6,5 % repose sur les résultats de l'étude prospective britannique du diabète de type 2 (UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study). Cette étude a montré que la réduction de l'hyperglycémie chronique, attestée par le dosage de l'HbA1c, permettait une diminution des complications, principalement microvasculaires et nerveuses, mais aussi cardiovasculaires [24].

1.2 Physiologie :

1.2.1 Physiologie cardiaque :

Il y'a deux types de cellules morphologiquement et fonctionnellement différentes dans le cœur humain:

- . Cellules contractiles : responsables de la contraction du myocarde auriculaire et ventriculaire (phénomène mécanique).
- . Cellules spécialisées : Génèrent et conduisent les impulsions électriques (phénomène électrique).

Système de conduction cardiaque :

- Nœud sinusal.
- Jonction auriculo-ventriculaire.
- Système de conduction intra-ventriculaire. [58]

La dépolarisation cardiaque est l'événement qu'est à l'origine de la contraction myocardique, les courants électriques qui diffuse à travers le cœur sont produits par trois éléments: les cellules cardiaque pacemaker, le tissu de conduction spécialisé, et le muscle cardiaque lui-même. L'ECG n'enregistre toutefois que les potentiels de dépolarisation (stimulation) et repolarisation (restauration) produits par le myocarde auriculaire et ventriculaire.

Le stimulus de dépolarisation d'un battement cardiaque normal nait dans le nœud sino-auriculaire (nœud sinusal), qu'est un groupe de cellules pacemaker qui se décharge spontanément c'est-à-dire qu'elles expriment une automaticité , la première phase de l'activation électrique du cœur est la diffusion de l'onde de dépolarisation à travers les oreillettes qui précède la contraction auriculaire .Puis l'influx stimule les tissus pacemaker et les tissus de conduction spécialisées dans le nœud auriculoventriculaire et la région du faisceau de His ; l'ensemble de ces deux zones constitue la jonction auriculoventriculaire.

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

Le tronc du faisceau de His se divise en deux branches principales ,droit et gauche, qui transmettent rapidement l'onde de dépolarisation au myocarde ventriculaire par l'intermédiaire des fibres de Purkinje avec deux sous divisions principales : une hémibranche antérieur gauche et une hémibranche postérieur gauche. **(figure01)**

Ces ondes de dépolarisation sont réparties à travers la paroi ventriculaire, de l'endocarde vers l'épicarde déclenchant de la contraction ventriculaire. [45]

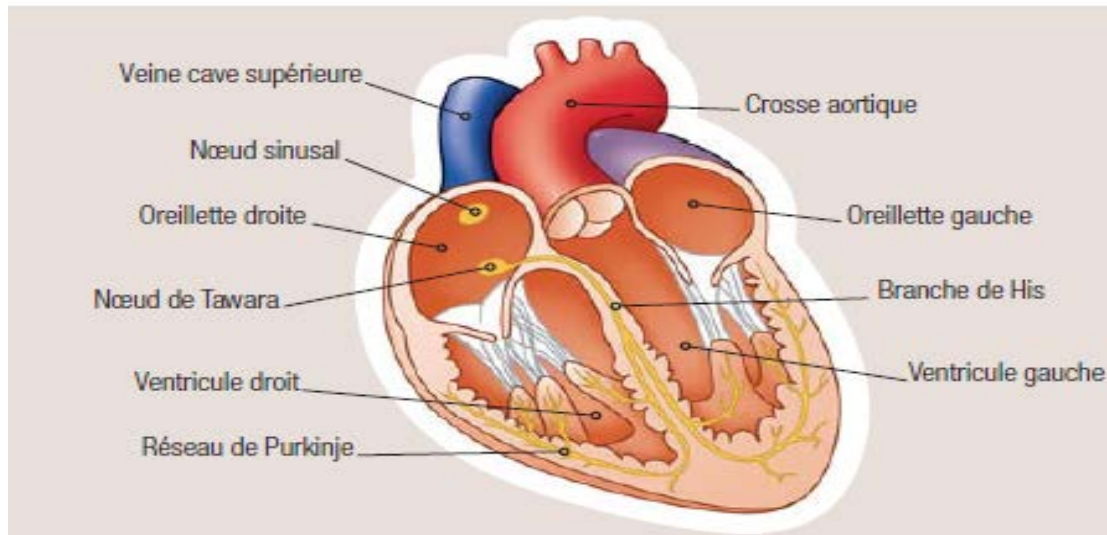


Figure 01 : Schéma su système de conduction cardiaque. [46]

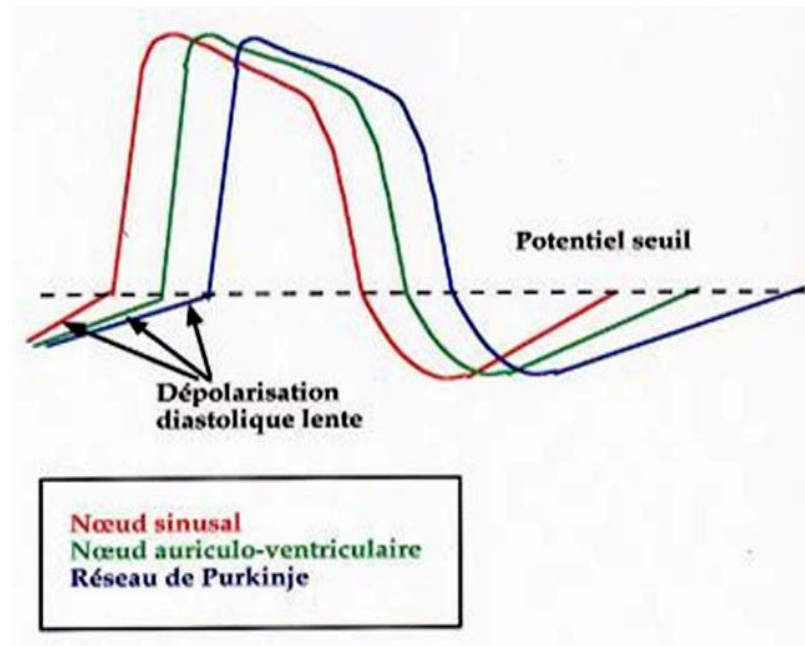


Figure 02: potentiel du tissu nodal. [60]

1.2.1.1 Le potentiel d'action :

Les échanges ioniques: Les mouvements ioniques d'un potentiel d'action s'effectuent par l'intermédiaire :

- **Des canaux** (Pas d'énergie); liés à la perméabilité sélective passive, canal $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.
- **Des échanges** (Pas d'énergie); dépendants des concentrations ioniques.
- **Des pompes** (Consommation d'énergie); Na^+/K^+ ATP ase, Ca ATP ase. [59]

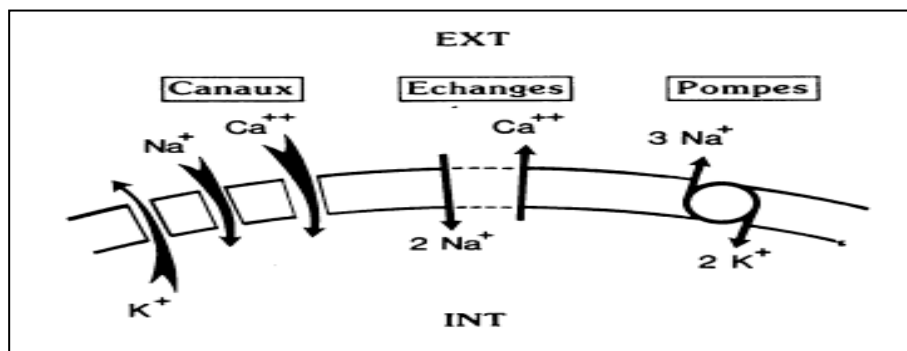


Figure 03 : Les échanges ioniques transmembranaires. [59]

Au repos, les cellules myocardiques sont « polarisées » avec une prédominance de charges positives à l'extérieur et de charges négatives à l'intérieur. Si deux microélectrodes reliées à un galvanomètre sont placées l'une en extracellulaire et l'autre dans une cellule, une différence de potentiel stable s'inscrit, différente selon le type cellulaire, de l'ordre de -90 mV pour une cellule ventriculaire : c'est le potentiel de repos transmembranaire .

Si la fibre cardiaque est stimulée, un potentiel d'action (**figure 04**) apparaît, qui traduit les variations du potentiel transmembranaire en fonction du temps. Une augmentation lente et progressive du potentiel transmembranaire ou un Seuil à -70 mV déclenchant un potentiel d'action (contraction). [59]

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

- Phase 0: Dépolarisation rapide.
 - Ouverture du canal sodique.
 - Entrée rapide et massive de Na^+ : 107Na^+ /seconde.
 - Durée~ mSec .
 - Potentiel: -70mV à $+30\text{mV}$.
 - Fermeture du canal sodique.
- Phase 1: Repolarisation initiale.
 - Efflux transitoire de K^+ .
- Phase 2: Plateau du potentiel d'action.
 - influx lent de Na et de Ca^{2+} .
- Phase 3: Repolarisation rapide.
 - Efflux de $\text{K} \gg$ influx de Na^+ et de Ca^{2+} .
- Phase 4: Dépolarisation diastolique lente.
 - Retour à l'état initial, pompe Na^+/K^+ ATP ase.

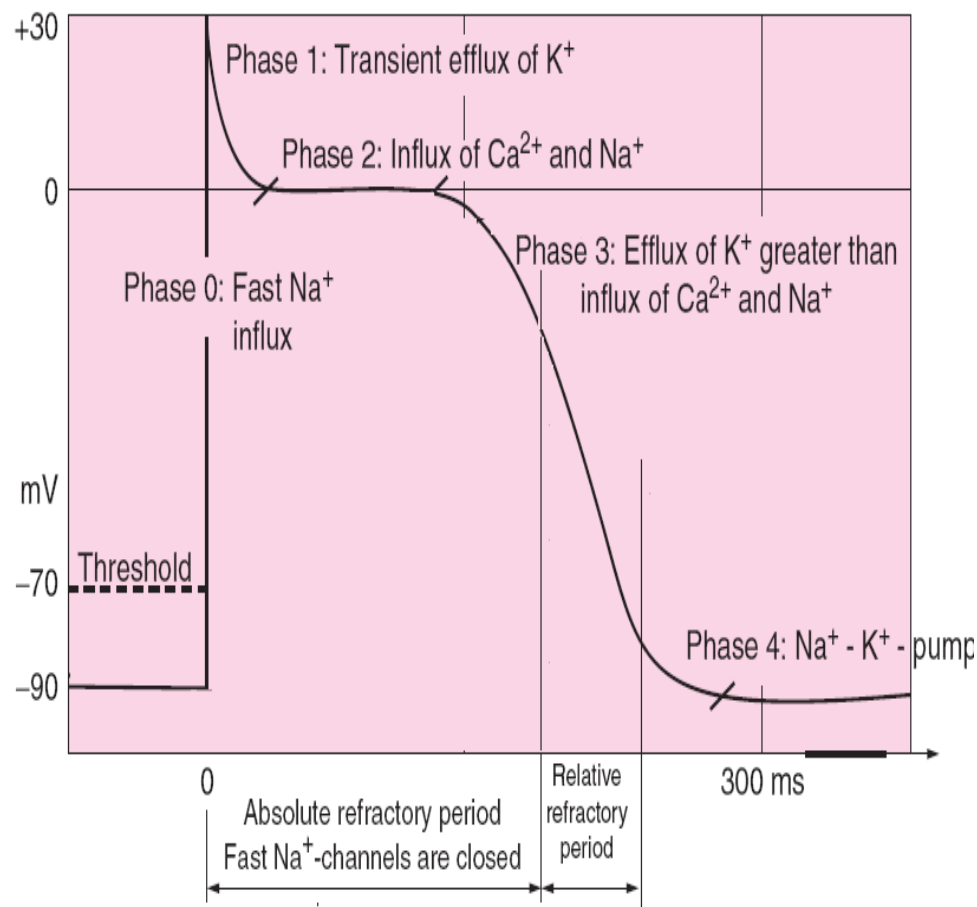


Figure 04: Schéma d'un potentiel d'action. [59]

1.2.1.2 Sur ECG : (Figure 05; Figure 06)

Les formes d'onde d'ECG sont étiquetées dans l'ordre alphabétique, à partir de l'onde P, qui représente la dépolarisation auriculaire, complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire, et le complexe (segment ST, onde T, et des vagues U) ST-TU représente la repolarisation ventriculaire.

Les ondes QRS-T correspondent d'une manière générale aux différentes phases des potentiels d'action ventriculaire. La phase ascendante rapide (phase 0) de potentiel d'action correspond à l'apparition du complexe QRS. La phase en plateau (phase 2) correspond au segment ST isoélectrique, et la repolarisation active (phase 3) correspond à l'inscription de l'onde T.

Il ya quatre grands intervalles ECG: RR, PR, QRS et QT, la fréquence cardiaque peut être calculé facilement à partir de l'Intervalle (RR). L'intervalle PR mesure le temps (normalement de 120 à 200 ms) entre la dépolarisation auriculaire et ventriculaire, y compris le retard imposé par la stimulation physiologique des cellules dans la zone de la jonction AV.

L'intervalle QRS (normalement 100-110 ms ou moins) reflète la durée de dépolarisation ventriculaire. L'intervalle QT comprend la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire et est inversement proportionnelle à la fréquence cardiaque.

Le complexe QRS est divisé en ondes spécifiques. La première est négative, est appelé onde Q; la première onde positive est appelé onde R. Une déviation négative après une onde R est une onde S. les ondes positives ou négatives suivantes sont étiquetés R 'et S', respectivement. Les lettres minuscules (QRS) sont utilisés pour les ondes de relativement de faible amplitude. Un complexe QRS entièrement négatifs est appelé une onde QS. [45]

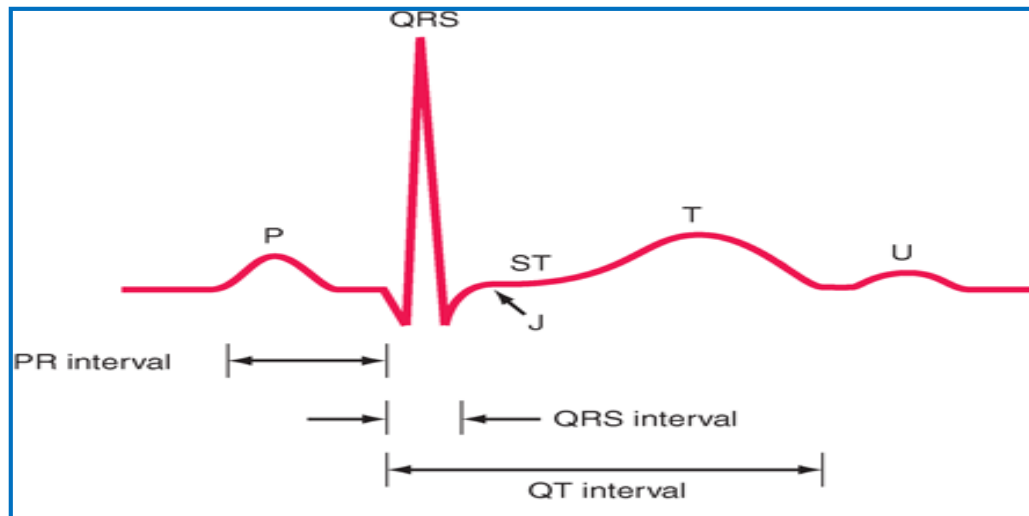


Figure 05 : ECG formes d'ondes et intervalles [45]

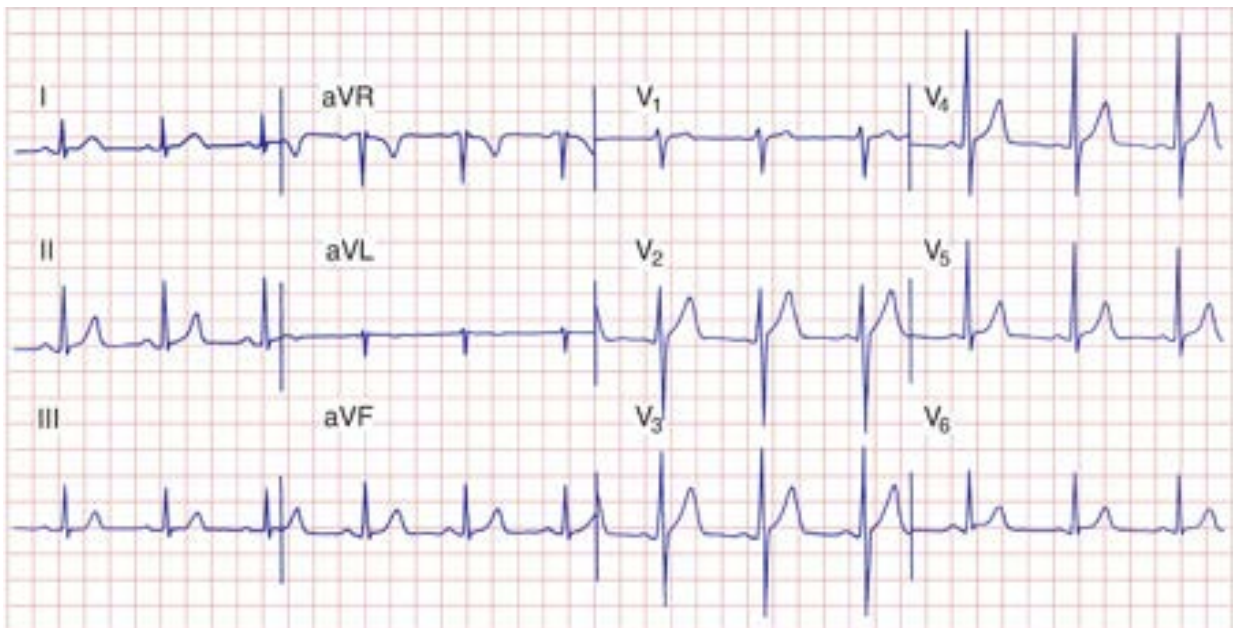


Figure 06:Électrocardiogramme normal à partir d'un sujet sain.[45]

1.2.1.3 L'intervalle QT :

L'intervalle QT est la représentation de l'activité électrique dynamique et tridimensionnelle du myocarde ventriculaire. Il mesure le temps qui sépare le début de la dépolarisation de la première cellule septale à la fin de la repolarisation de la dernière cellule basale.

Il comprend la succession du processus de dépolarisation ventriculaire, du temps de conduction de l'excitation électrique par mécanisme électronique, puis du processus de repolarisation ventriculaire qui débute avant que les dernières cellules myocardiques ne soient dépolarisées. [49]

1.2.1.4 Technique de mesure de l'intervalle QT :

L'analyse de la repolarisation repose sur l'unique mesure de l'intervalle QT, bien que cette dernière mesure inclue la dépolarisation ventriculaire représentée par le complexe QRS. En raison de la présence d'une corrélation inverse entre l'intervalle QT et la fréquence cardiaque, il est transformé en routine en un intervalle plus indépendant de la fréquence cardiaque, qui est l'intervalle QT corrigé.

La mesure de l'intervalle QT et son ajustement au sexe, à l'âge et à la fréquence cardiaque et à la durée du QRS représentent des défis majeurs de l'électrocardiographie. Ces éléments sont d'une grande importance pour les médecins, les pharmaciens et l'industrie des médicaments.

Défini par Bazett depuis 1920 et plus récemment en 2001 par Bednar et al[63,64], l'intervalle QT est une mesure indirecte de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire. Vu les implications cliniques et thérapeutiques qui peuvent découler d'une mesure erronée de l'intervalle QT, une technique simple et précise est nécessaire. Celle-ci impose les règles de base du repos, de stabilité de la Fc, un enregistrement ECG de bonne qualité non parasité avec une vitesse de déroulement (25 mm/s ou 50 mm/s) et un voltage (1 mV/100 mm) suffisants afin de permettre des mesures précises. La durée de l'intervalle QT est mesurée entre le début du QRS et la fin de l'onde T. La fin de l'onde T est définie par l'intersection entre une ligne tangente à la pente la plus raide de la branche descendante de l'onde T et la ligne isoélectrique, ce qui exclut de la mesure toute variabilité de l'onde U [65] (**Figure.07**).

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

La mesure de l'intervalle QT est confrontée à trois problèmes ,la détermination du début du QRS ,la fin de l'onde T et la détermination de la ou des dérivations appropriées permettant.[64 ,66]

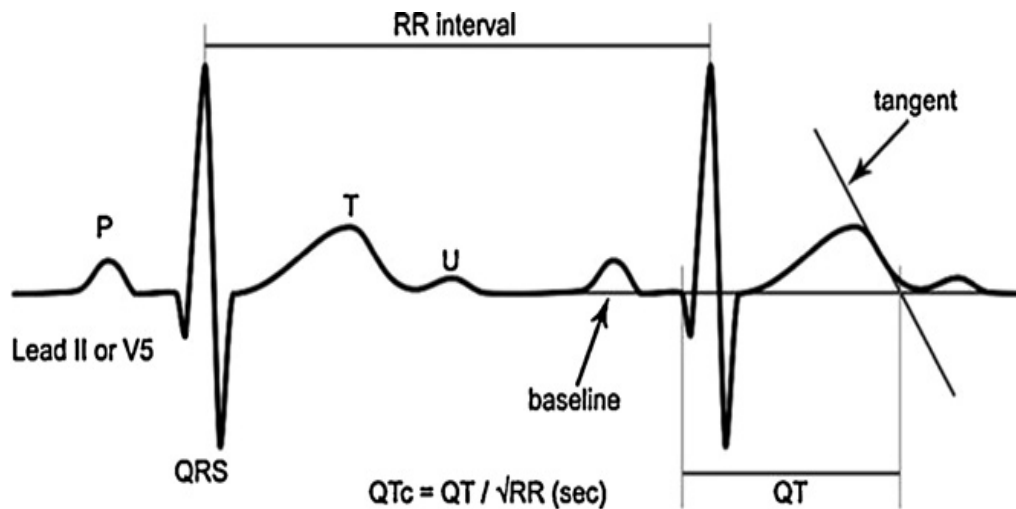


Figure 07 : Illustration de la méthode de mesure de l'intervalle QT d'après Postema et al, L'intervalle QT est corrigé selon la formule de Bazett en utilisant l'intervalle RR précédant.[64].

Souvent, l'intervalle RR qui précède l'intervalle QT mesuré est utilisé pour l'ajustement à la fréquence cardiaque mais il est préféré de pratiquer la moyenne des intervalles RR mesurés à partir de trois à cinq battements consécutifs. [49]

En cas de fibrillation auriculaire, la mesure de l'intervalle QT est difficile en raison de la variation de l'intervalle QT d'un complexe à un autre en fonction des intervalles RR successifs. Il n'existe pas de consensus de la technique de mesure de l'intervalle QT .Certains cliniciens proposent de pratiquer une moyenne de l'intervalle QT mesuré sur dix battements, d'autres préfèrent mesurer les intervalles QT qui suivent les intervalles RR les plus courts et les plus longs et diviser chacun par la racine carrée de l'intervalle RR qui le précède. La moyenne de ces intervalles peut être utilisée comme l'intervalle QT ajusté dans ce cas. [67]

En cas de prise de médicaments qui allongent l'intervalle QT, l'intervalle QT devrait être mesuré durant le pic plasmatique de concentration de ce dernier. [67]

1.2.1.5 Valeurs normales de l'intervalle QT : (tableau 05)

La limite supérieure de la norme pour le QTc est de 450 msec chez l'homme et 460 msec chez la femme. La relation entre le QTc et l'apparition de torsade de pointes n'est toutefois pas linéaire. Dans les syndromes du QT long congénital il existe de grandes variations dans le QTc dans une même famille. Le QTc fluctue aussi avec l'âge, le sexe, le moment de la journée, l'effort et les repas. [52]

Tableau 05 : Définition des valeurs normales du QTc en millisecondes. [51]

	Hommes	Femmes
Normal	<430	<450
Borderline	430-450	450-470
Prolongé	>450	>470

1.2.2 Physiopathologie – Intervalle QT long :

1.2.2.1 QT long congénital :

Le syndrome du QT long congénital est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG). Cliniquement et génétiquement hétérogène, il est associé à un risque de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointes, fibrillation ventriculaire) pouvant entraîner perte de connaissance, syncopes et mort subite. Il se transmet selon différents modes mendéliens et affecte des sujets dont les examens morphologiques cardiaques habituels sont normaux. Sa gravité potentielle du pronostic justifie un dépistage des sujets atteints. Illustration parfaite de troubles du rythme ventriculaire adrénurgiques, son origine génétique a été confirmée avec six loci (**Tableau 07**) et cinq gènes identifiés actuellement. [55]

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

Tableau 06 : Critères diagnostiques du syndrome du QT long congénital..[68]

<i>Données électrocardiographiques*</i>	<i>Points</i>
QTc (formule de Bazett)	
– > 480 ms	3
– 460–470 ms	2
– 450 (sujet masculin) ms	1
Torsades de pointes	2
Alternance de l'onde T	1
Crochetage de l'onde T dans trois dérivations	1
Fréquence cardiaque basse pour l'âge (< 2 percentile)	0,5
<i>Histoire clinique</i>	
Syncope (un seul critère)	
– survenant à l'effort et/ou l'émotion	2
– en dehors de l'effort ou l'émotion	1
Surdité congénitale	0,5
<i>Histoire familiale (un même sujet n'est compté qu'une fois)</i>	
membres de la famille avec un QT long congénital	1
mort subite inexpliquée chez des sujets de < 30 ans parmi les membres du 1 ^e ou 2 ^e degrés de la famille	0,5
* En l'absence de tout médicament ou désordre ionique connu pour modifier l'ECG. Score inférieur à 1 = faible probabilité de QT long congénital ; score de 2 à 3 = QT long congénital possible ; plus de 4 = forte probabilité de QT long congénital.	

Tableau 07 : Relation phénotype–génotype pour les six loci actuellement connus [55]

<i>Phénotype</i>	<i>Gène et locus</i>	<i>Protéine impliquée</i>	<i>Courant ionique</i>	<i>Clinique</i>	<i>Aspect de l'onde T en D2</i>	<i>Traitement gène-spécifique</i>
LQT1 Romano-Ward	KVLQT1	SS unité alpha d'un canal potassique	↓ IKs*	Symptômes et mort à l'effort ou au stress	Large base	β-bloquants
	11p15.5					Ouvreurs potassiques
LQT1 Jervell-Lange-Nielsen	Dominant JLN1	SS unité alpha d'un canal potassique	↓↓ IKs*	Symptômes et mort à l'effort ou au stress	Large base	β-bloquants
	11p15.5					Ouvreurs potassiques
LQT2	Récessif HERG	Sous unité alpha d'un canal potassique	↓ IKr	Symptômes et mort à l'effort ou au stress, surtout auditif	Faible amplitude (double bosse)	Spironolactone
LQT3	7q35-36	Canal sodique cardiaque	↑ INa	Syncope, mort plutôt au repos ou pendant le sommeil	Onde T tardive de grande amplitude	Supplémentation potassique
	3p21-24					Mexilétine
LQT4	?	?	?	Symptômes et mort à l'effort et au stress	Simusoïdale	Pacemaker
LQT5 et JLN 2	4q25-27	Sous-unité bêta d'un canal potassique	↓ Iks	Symptômes et mort à l'effort et au stress	?	Défibrillateur implantable
	KCNE1					
LQT6	21q22	MIRP1	↓ IKr	Symptômes et mort à l'effort et au stress	?	
	KCNE2					
	21q22.1-22.2	Sous-unité bêta d'un canal potassique				
IKs : courant produit par l'association de KVLQT1 et hminK ; LQT ; syndrome du QT long congénital ; JLN : syndrome Jervell-Lange-Nielsen.						

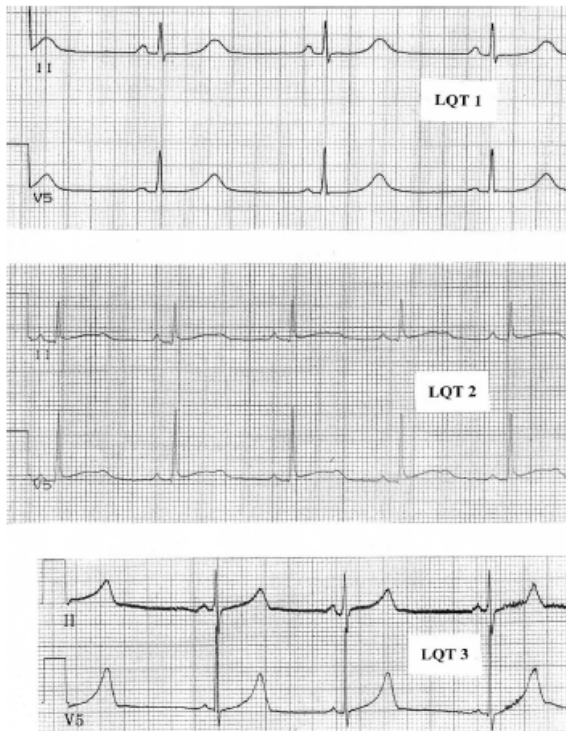


Figure 08 : Aspects morphologiques spécifiques de l'onde T à l'ECG en dérivationes DII et V5 pour les trois principaux gènes du syndrome du QT long congénital.[69]

1.2.2.2. QT long acquis :

L'allongement acquis de l'intervalle QT est la cause la plus fréquente de QT long. La première cause est médicamenteuse par modification de l'équilibre des courants repolarisants du potentiel d'action. De très nombreuses classes de médicaments allongent le QT et parmi les plus connues on peut citer les antihistaminiques, certains antibiotiques, les neuroleptiques et bien sûr les anti-arythmiques. Mais la liste [117] est infiniment longue.[54]

le syndrome du long QT «acquis» a été opposé au syndrome du long QT congénital, mais il existe de nombreuses évidences de prédisposition génétique à développer un long QT acquis, en particulier lorsqu'il est induit par des médicaments [61,62]. Ainsi, le syndrome du long QT acquis ne survient pas chez tous les sujets, mais chez des sujets susceptibles. Chez les sujets normaux, il existe une réserve des courants repolarisants, et une inhibition de ces courants par un médicament reste sans effet notable sur la durée de la repolarisation cardiaque et du QT. Chez les sujets atteints, l'expression de l'anomalie génétique est mineure, c'est à-dire non détectable dans les conditions de bases. Cette anomalie conduit à une diminution de la «réserve de repolarisation», et lors de l'exposition à des agents bloquant les courants repolarisants, est responsable de l'apparition du syndrome du long QT.

Certaines mutations des gènes codant pour les canaux potassiques ont d'ailleurs été décrites en association avec la survenue d'un long QT acquis. [62]

1.2.2.3 Mécanisme de l'allongement de l'intervalle QT acquis:

De nombreux courants ioniques sont mis en jeu au cours de la dépolarisation de la cellule myocardique (**Figure 09**). La dépolarisation est due à des courants entrants sodiques et calciques, alors que la repolarisation découle principalement de mouvements sortants de potassium. La prolongation du potentiel d'action peut être le résultat d'une diminution des courants sortants et/ou d'une augmentation des courants entrants durant les phases 2 et 3 du potentiel d'action. [52]

la sortie de différents flux de K^+ est assuré par les canaux potassiques qui sont subdivisés selon leur vitesse d'activation et de conductibilité: très rapide (I_{Kur} «ultra rapid»), rapide (I_{Kr} «rapid») et lent (I_{Ks} «slow») et sont responsables de la repolarisation ventriculaire. Le canal I_{Kr} est inhibé par différentes classes de médicaments. Son inhibition provoque une diminution de la sortie du potassium de la cellule et une prolongation de la phase de repolarisation. La grande affinité de ces médicaments pour ce canal ionique serait due à des propriétés chimiques et structurelles spéciales de I_{Kr} . [52]

Parmi les courants potassiques, le courant I_{kr} est le principal responsable de la prolongation de la repolarisation et des arythmies qui lui sont liées du fait d'un blocage acquis pharmacologique de ce courant. Les canaux potassiques I_{kr} sont constitués de deux sous-unités alpha et bêta (**Figure 10**) exprimées par les gènes *HERG* et *MiRP1* [70,71].

La prolongation de la repolarisation peut-être alors à l'origine de l'activation d'un courant entrant de dépolarisation calcique et sodique responsable de post-potentiels précoces, qui à leur tour peuvent entraîner une activité déclenchée à la fin de la repolarisation.

Lorsque ce phénomène s'accompagne d'une importante inhomogénéité de la repolarisation, cela peut induire un phénomène de réentrée et provoque des torsades de pointes, entretenues par de nouveaux phénomènes de réentrée.

Une catégorie particulière de cellules, dites cellules M, dont les propriétés électro physiologiques sont intermédiaires entre les cellules de Purkinje et les cellules myocardiques pourraient favoriser une hétérogénéité de la repolarisation, constituant ainsi un substrat anatomique et physiologique pour les torsades de pointes. [47]

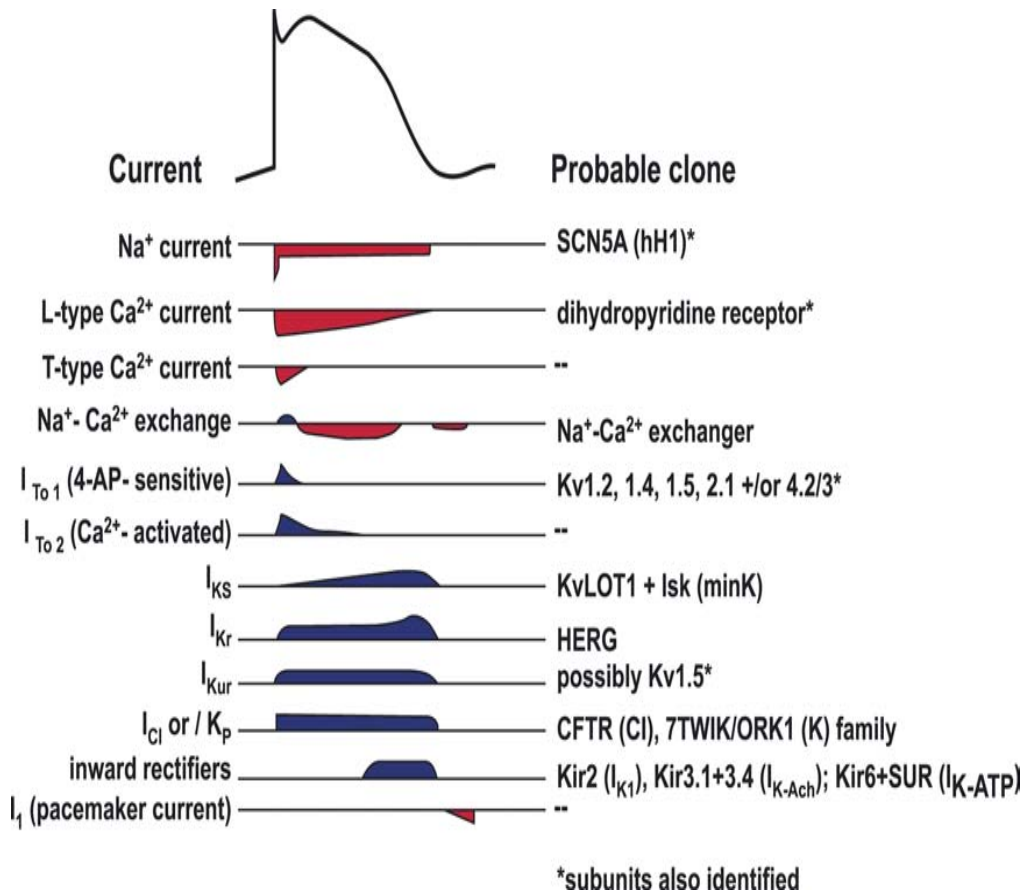


Figure 09 : Représentation des courants participants aux différentes phases du potentiel d'action avec des courants entrants dépolarisants et des courants sortants repolarisants. [47]

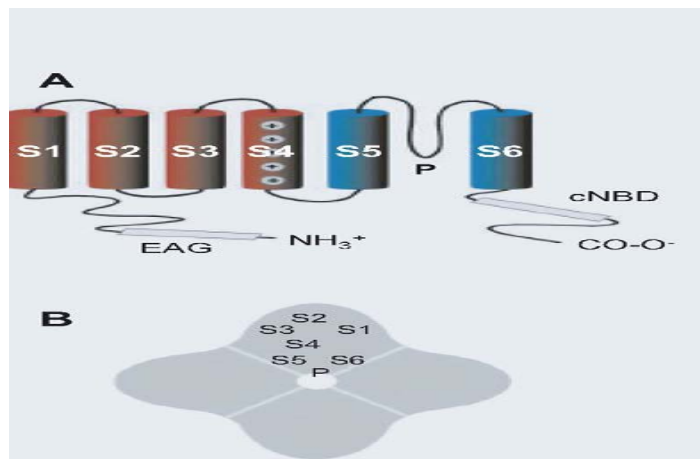


Figure 10 : Schéma du canal potassique Ikr. [71]

1.2.2.4 Intérêt de l'évaluation de l'intervalle QT :

L'évaluation de l'intervalle QT sur l'ECG est utilisée pour la stratification du risque de mort subite dans différentes situations cliniques et notamment le syndrome du QT long (QTL). Un allongement de l'intervalle QT est associé à une augmentation du taux de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. Cela est lié à l'instabilité électrique et aux arythmies ventriculaires [49].

Sur un électrocardiogramme ou ECG lors de torsade de pointe (**figure 11**), on observe une succession de complexes ectopiques et large d'amplitude et de polarité variables. La fréquence moyenne est de 220 bpm, avec cependant des fréquences extrêmes, lentes (160 bpm) ou rapides (280 bpm). Le rythme peut être irrégulier et l'épisode ne dure en général que quelques secondes. Habituellement, six complexes successifs sont nécessaires pour observer l'aspect caractéristique de torsade à l'ECG.

Les torsades de pointe sont généralement de durée courte et se réduisent spontanément. Elles peuvent persister plus longtemps et engendrer une syncope ou une lipothymie. Elles peuvent également dégénérer en trouble du rythme ventriculaire grave appelé fibrillation ventriculaire et causer un décès. [56,57]

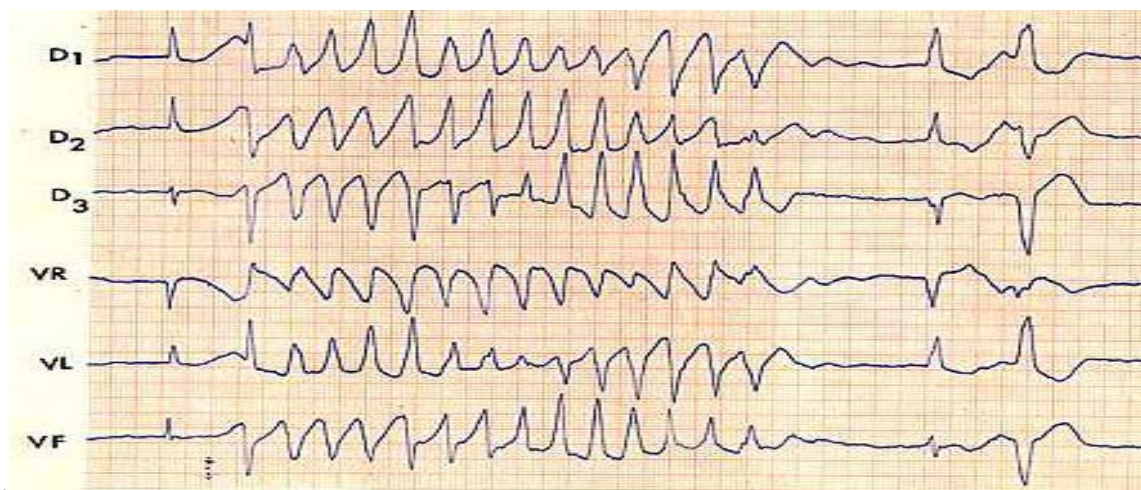


Figure 11: Aspect des torsades de point sur ECG. [56]

1.2.2.5 Arythmie- Intervalle QT long :_(Figure12)

Il existe des différences importantes entre les durées et les configurations des potentiels d'action enregistrée à partir épicaide (Epi), cellules M, endocade (Endo) et fibres de purkinje (PF).

La relation entre les potentiels d'action individuels et l'électrocardiogramme (ECG) est représentée par les tracés en bas. Les potentiels d'action sur la gauche ont été enregistrés à une fréquence de stimulation 60 battements par minute, et ceux de droite ont été enregistrés à un taux de 15 battements par minute.

Les lignes verticales indiquent la fin des potentiels d'action dans les sites épicaïdiques (la plus courte) et les sites cellules M (le plus long) ,au rythme plus lent, il existe une hétérogénéité exagérée dans les durées des potentiels d'action, ainsi que la prolongation de l'intervalle QT.

Le phénomène de réentrée causée par hétérogénéité dans les potentiels d'action est postulé comme le mécanisme provoquant des torsades de pointes.

Les différences des potentiels d'action sur différents sites reflètent les variations subtiles de la fonction ou de l'expression de l'individu

Les canaux ioniques, les structures de protéines qui sous-tendent les multiples courants ioniques qui déterminent l'évolution dans le temps de repolarisation dans des cellules individuelles. [48]

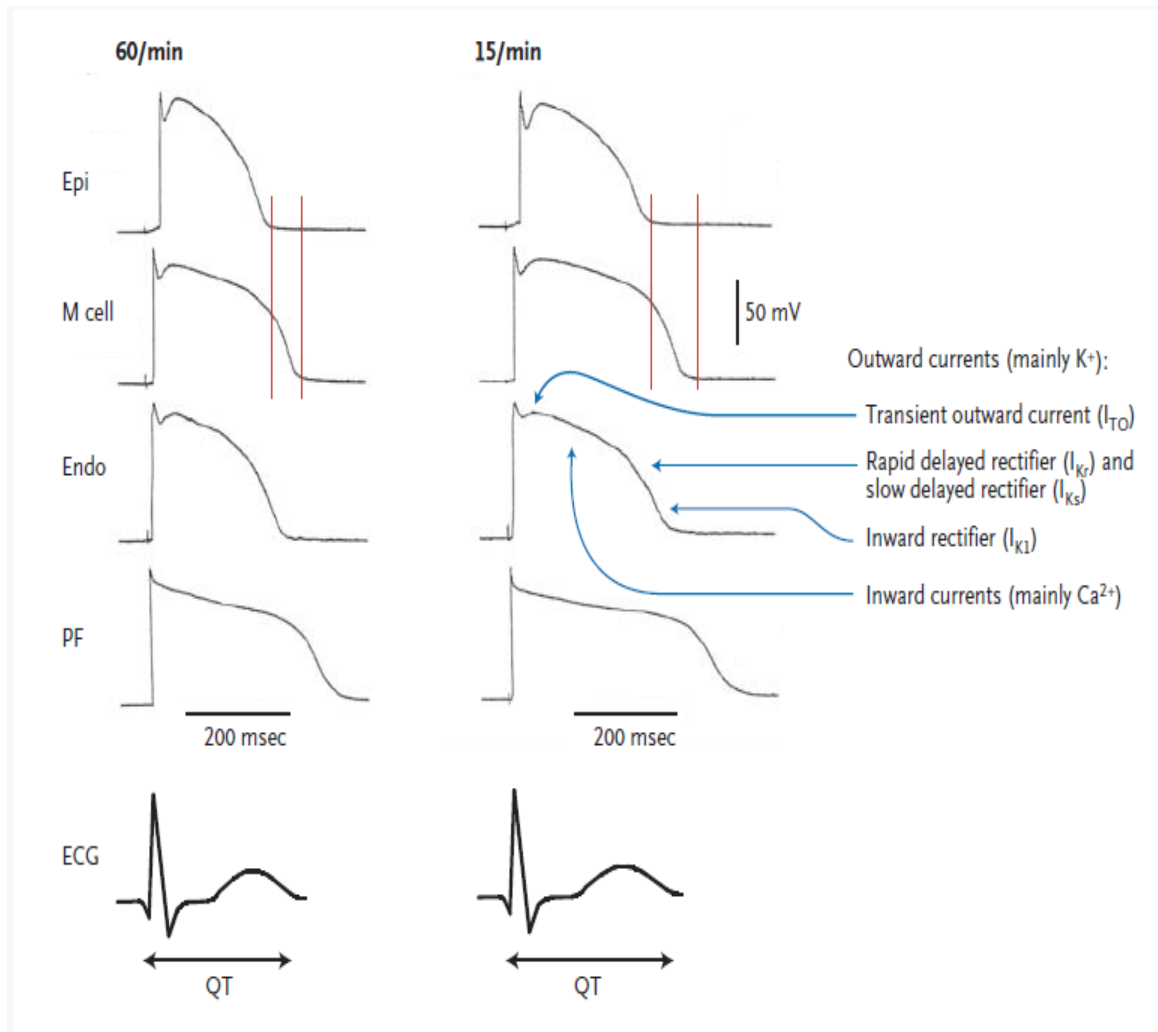


Figure 12 : Hypothèse des mécanismes fondamentaux des arythmies liés à intervalles QT long [48]

1.2.2.6 Les facteurs physiologiques allongeant le QT :

1.2.2.6.1 Influence de la fréquence cardiaque :

L'interprétation de l'intervalle QT mesuré est en fait gênée par sa relation inverse avec la Fc. Ainsi, plusieurs formules ont été proposées pour corriger l'intervalle QT et limiter sa dépendance à la Fc, dont cinq sont les plus communes [49]

• Deux formules non linéaires où l'intervalle RR est en secondes:

◦ la formule de *Bazett*: $QTcB = QT(RR)^{-1/2}$, [63] .(Figure13)

◦ la formule de *Fridericia*: $QTc Fri = QT(RR)^{-1/3}$, [72]

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

- Une fonction linéaire de la Fc où l'intervalle RR est en millisecondes:
 - la formule de *Framingham* : $QT_{cFr} = QT + 154 (1 - 60/Fc) = QT + 0,154 (1000 - RR)$, [73]
- Deux formules qui sont une fonction linéaire de la Fc où l'intervalle RR est en seconde:
 - la formule de *Hodges et al* : $QT_{cH} = QT + 1,75(Fc - 60) = QT + 105 (1/RR - 1)$, [74]
 - la formule de *Rautaharju et Zhang* : $QT_{rr} = QT - 185(60/Fc - 1) = QT - 185 (RR - 1) - 6$ ms pour les hommes. [75]

Les deux premières formules ont été proposées en 1920 et continuent à être largement utilisées. D'ailleurs, la formule la plus répandue et la plus utilisée dans le monde est celle décrite par Bazett. Celle-ci est adaptée à la plupart des situations cliniques où la fréquence de repos est comprise entre 55 et 85 battements par minute. Cependant, cette formule devient moins précise puisqu'elle sous-estime et surestime la durée de la repolarisation selon que la Fc est lente ou rapide. [49,63]

Les formules de Bazett et de Fridericia gardent une corrélation résiduelle avec la Fc. Ces deux formules sont exponentielles et reflètent une relation curvilinéaire entre les intervalles QT et RR avec une relation fréquemment linéaire lorsque la Fc est comprise entre 55 et 85 battements par minute. Ainsi, l'intérêt de ces deux formules est limité particulièrement lorsque la Fc est rapide. Récemment, des formules d'ajustement de l'intervalle QT à la Fc utilisant une régression linéaire à l'intervalle RR sont disponibles chez l'adulte et l'enfant et font disparaître la dépendance à la Fc. Ainsi, les formules linéaires, comme les formules de Framingham et de Rautaharju et Zhang, traduisent d'une façon plus précise la durée de la repolarisation ventriculaire avec un ajustement propre au genre pour la dernière formule. [49,63,73,75]

Lorsque la Fc change, la variation associée de l'intervalle QT n'est pas instantanée. La variation brutale de la Fc par stimulation cardiaque montre que l'intervalle QT prend une moyenne de deux à trois minutes pour atteindre un nouveau niveau de stabilité.

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

Ainsi, lorsque l'intervalle QT est mesuré durant ou juste après une accélération de la Fc, son ajustement à l'intervalle RR simultané (plus court que l'intervalle RR dont dépend l'intervalle QT) peut aboutir à un intervalle QT corrigé artificiellement allongé car l'intervalle QT reste encore influencé par la mémoire d'une Fc plus lente. En cas de situation inverse, lorsque l'intervalle QT est mesuré durant ou juste après une décélération de la Fc, on observe un intervalle QT artificiellement court. Cela explique l'importance des règles de base de repos et de stabilité de la Fc avant de mesurer l'intervalle QT.[66,76]

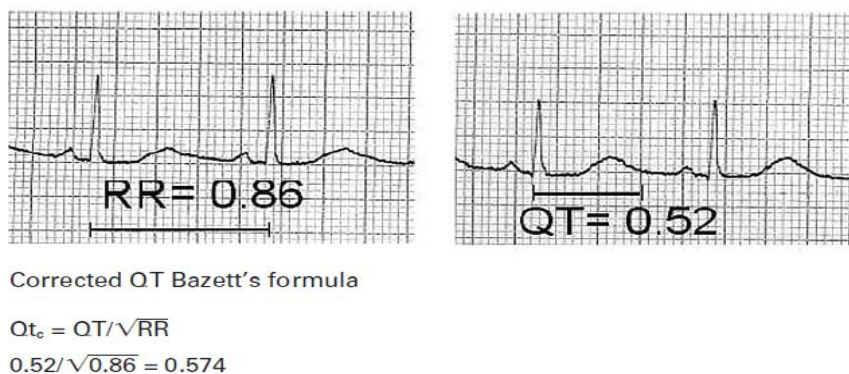


Figure13 : Exemple de la mesure de l'intervalle QT sur la dérivation III et correction du QT selon la formule de Bazett, pour tenir compte de la fréquence cardiaque.[50]

1.2.2.6.2 Influence de l'âge :

Il y'a une corrélation positive entre QTc et l'âge ou une augmentation progressive de l'intervalle QTc avec l'âge est observée.[77,78] (Tableau 08)

Cette relation entre l'âge et l'intervalle QT peut s'expliquer par le vieillissement cardiovasculaire observé chez les sujets âgés et en bonne santé. Cela inclut l'hypertrophie cardiaque (en dehors d'une hypertension artérielle systémique) , la fibrose myocardique cardiaque et l'activation neurohormonale qui s'observent avec l'âge.[79,80,81]

L'hypertrophie cardiaque observée chez le sujet âgé est due essentiellement à l'augmentation de la taille des myocytes. Ce dernier phénomène est associé à un allongement du potentiel d'action transmembranaire et peut expliquer l'allongement de l'intervalle QT chez le sujet âgé. [82]

Tableau 08 : Les valeurs de l'intervalle QT corrigé (QTc) en fonction de l'âge et du genre[53]

QT interval ranges			
	Age 1 to 15	Adult man	Adult woman
Normal	Less than 0.44 second	Less than 0.43 second	Less than 0.45 second
Borderline	0.44 to 0.46 second	0.43 to 0.45 second	0.45 to 0.47 second
Prolonged	Greater than 0.46 second	Greater than 0.45 second	Greater than 0.47 second

1.2.2.6.3 Influence du genre sur l'intervalle QT_c:[49]

Depuis environ 90 ans, Bazett a constaté des différences électrocardiographiques entre les hommes et les femmes. Il a noté que les femmes avaient un intervalle QT corrigé (QTc) légèrement mais significativement plus long que les hommes, bien qu'elles aient une Fc de repos plus rapide. [63,66]

Il a été également démontré que les femmes sont plus susceptibles que les hommes à développer des torsades de pointes (TdP) dans plusieurs situations favorisant l'allongement de l'intervalle QT. Depuis, plusieurs études ont confirmé les observations de Bazett et ont conclu à l'existence de différences de la durée et de l'aspect de la repolarisation entre les deux sexes sur l'ECG de surface. [77,83,84]

Certaines de ces disparités liées au sexe peuvent être expliquées par les différences de la Fc entre les hommes et les femmes. Cependant, une grande part de ces différences est liée au genre lui-même. Les différences liées au sexe seraient dues à la différence de la densité des courants ioniques et de l'effet des hormones sexuelles sur la fonction des canaux ioniques. Ces mécanismes seront derrière la baisse de la réserve de la repolarisation et de l'augmentation du risque d'arythmies induites par les médicaments chez les femmes.[61]

Cette différence de la repolarisation liée au genre est plus probablement liée au niveau de concentration sanguine des hormones sexuelles, puisque la différence liée au sexe de l'intervalle QTc n'apparaît qu'après la puberté et seules les femmes jeunes (< 65 ans) ont un QTc plus long que les hommes. Les femmes âgées ont un QTc moyen similaire aux hommes du même âge. Cela supporte encore l'hypothèse hormonale dans la différence du QTc entre les deux sexes et qui est absente avant la puberté et disparaît après la ménopause.[75,77,85]

Des études antérieures n'ont pas identifié de variations de l'intervalle QTc durant les trois phases du cycle menstruel et après administration d'un traitement hormonal substitutif. Il y'a une prolongation de l'intervalle QT induite par les médicaments torsadigènes plus importante durant la période menstruelle et ovulatoire que durant la phase lutéale.[86]

1.2.2.6.4 Prédisposition génétique :

Plusieurs gènes ont été impliqués dans la pathogenèse du syndrome du QT long congénital avec trois loci responsables de la majorité des cas décrits: le LQTS1 sur le chromosome 11p15.5, le LQTS 2 sur le chromosome 7q35–36, et le LQTS3 sur le chromosome 3q21–24. On reconnaît deux phénotypes cliniques, le syndrome de Jerwell-Lange- Nielsen, récessif, associé à une surdité et le syndrome de Romano-Ward, dominant, sans surdité. Ces syndromes se manifestent par des syncopes, des convulsions inexplicables et des morts subites déclenchées par différents facteurs telle que la peur, les bruits forts, l'effort, la natation ou la bradycardie.[50]

1.2.2.6.5 Ajustement de l'intervalle QT à la durée du QRS :

L'intervalle QT est prolongé en cas de bloc de branche et son ajustement à la durée du QRS devient nécessaire [87]. Cela peut être accompli par l'incorporation de la durée du QRS et de l'intervalle RR comme des covariantes à la formule d'ajustement de l'intervalle QT :

$QT, RR, QRS = QT - 155 [60/Fc - 1] - 0,93[QRS - 139] - k$, $k = 22$ ms pour l'homme, $k = 34$ ms pour la femme.

Ou par l'utilisation de l'intervalle JT (durée QT – durée QRS). Si l'intervalle JT est choisi, les valeurs standard normales doivent être utilisées. [88]

1.2.2.6.6. Autres :

À côté de ces changements physiologiques liés au genre et à l'âge, l'intervalle QT varie également en fonction de l'indice de masse corporelle [33] et de l'origine ethnique d'une personne [89].

Au sein des femmes, une différence significative raciale a été démontrée. En effet, les femmes asiatiques ont un QT corrigé plus long que les femmes de race blanche.

Au sein d'une même personne, l'intervalle QTc varie d'une façon remarquable tout le long de la journée, une prolongation moyenne du QTc de 13 ms a été observée durant le sommeil, laissant supposer que ce phénomène est dû aussi bien à l'augmentation du tonus vagal qu'à la réduction du tonus sympathique[89].

Il y'a aussi une augmentation de la variabilité du QTc durant le sommeil, avec la valeur la plus longue enregistrée durant l'heure qui suit le réveil.[90] .

1.2.2.7 Les facteurs extrinsèques qui allongent le QT :

Toute une série de facteurs ont été relevés comme pouvant agir sur la repolarisation et favoriser, à eux seuls ou à titre de cofacteurs, la survenue de ce syndrome : bradycardie par dysfonctionnement sinusal ou bloc auriculoventriculaire, anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie), atteintes myocardiques diverses telles que ischémie, myocardite, cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques, atteintes neurologiques (accident vasculaire cérébral, hémorragie sous-arachnoïdienne), troubles nutritionnels graves (anorexie mentale, cachexie, maladie cœliaque).

1.2.2.7.1 Les maladies sous jacentes :

- Les cardiopathies congénitales : La prévalence de troubles de la conduction cardiaque est plus élevée chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale corrigée ou non. Les cardiopathies les plus à risque de troubles du rythme ventriculaire sont les tétralgies de Fallot, les ventricules uniques et les cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées. Il faut donc être prudent en prescrivant des médicaments prolongeant le QT à ces patients.[52]

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

- Les troubles électrolytiques : L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie sont des facteurs de risque pour la torsade de pointes médicamenteuse. L'hypokaliémie, même à des valeurs à la limite inférieure de la norme, diminue le passage de potassium transmembranaire et prédispose à bloquer le canal IKr. Il faut donc être prudent dans la prescription des médicaments pouvant prolonger le QT lors de situation pouvant mener à des troubles électrolytiques comme en cas de diarrhées, de vomissements, d'acidose tubulaire rénale, d'utilisation de diurétiques et dans l'anorexie mentale.[91]

1.2.2.7.2 les facteurs d'ordre métabolique :

Il y'a des des facteurs d'ordre métabolique, interviennent dans la genèse de l'allongement de QT. Le cytochrome P450 est impliqué dans la métabolisation de nombre produits. On évalue à 10 % la proportion de métaboliseurs lents parmi les sujets de race européenne. Il existe en outre des inducteurs, mais aussi des bloqueurs du système CYP3A4 qui peuvent modifier la demi-vie des substances. On peut donner comme exemple de tels inhibiteurs les macrolides, la cimétidine, le jus de pamplemousse inhibiteur d'une isoenzyme du cytochrome P 450 , 3A4 gastrointestinal.[47]

1.2.2.7.3 les médicaments :

L'allongement de l'intervalle QT est cependant plus fréquemment «acquis», dû le plus souvent à l'effet des médicaments.

De nombreux médicaments ont un effet sur la repolarisation cardiaque, qui se traduit sur l'ECG par un allongement de l'intervalle QT. Cet allongement peut être associé à des tachycardies ventriculaires polymorphes, ou torsades de pointes, en raison de la rotation progressive de l'axe du vecteur de l'onde QRS, ces arythmies peuvent se manifester par des syncopes ou malaises à répétition; elles peuvent aussi être responsables, dans de rares cas, d'une mort subite par fibrillation ventriculaire. Ce risque de complication létale a été l'une des raisons les plus fréquentes de retrait des médicament après la mise sur le marché.[51]

Les médicaments interférant avec la repolarisation incluent les antiarythmiques des classes I et III, et de très nombreux médicaments non cardiaques comme certains psychotropes, antihistaminique, certains antibiotiques, et de nombreuses autres substances actives. [50] La liste de ces médicaments est régulièrement mise à jour *CredibleMeds Filtered QT Drugs List*. [117]

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

1.2.2.7.4 Les critères pour poser le DC de QT long acquis médicamenteux :

Anamnèse : Une anamnèse détaillée doit être obtenue avec un accent particulier sur la survenue de syncopes, malaises, palpitations, convulsions, arythmies, malformations cardiaques, problèmes électrolytiques. L'anamnèse familiale est importante en recherchant spécifiquement la présence de surdité, d'arythmies cardiaques et de mort subite. On précisera également la prise de tout autre médicament. (**Tableau09**)

Tableau09: Approche clinique par anamnèse personnelle et familiale.[52]

Anamnèse personnelle	Malaises, syncope surtout à l'effort Convulsions Douleurs thoraciques, dyspnée à l'effort Diminution de la tolérance à l'effort Palpitations, arythmies Anamnèse d'hypertension artérielle Anamnèse de souffle cardiaque Episode viral avec douleurs thoraciques ou palpitations Médicaments actuels Autres suppléments
Anamnèse familiale	Mort subite ou inexpliquée chez un jeune Mort subite ou infarctus < 35 ans Mort subite à l'effort Arythmies cardiaques Cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, dysplasie ventriculaire droite Syndrome du QT long, du QT court, Brugada Syndrome de Wolff-Parkinson-White Syncope nécessitant réanimation

Examen clinique :

L'examen clinique comportera la mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. (**tableau10**).

Tableau 10: Les examens cliniques. [52]

Examen clinique	Souffle cardiaque anormal HTA Arythmie
-----------------	--

Electrocardiogramme :

Un ECG doit être obtenu avant de débiter un traitement avec des médicaments prolongeant le QT aux doses thérapeutiques ou qui ont été rapporté comme induisant des torsades de pointes. L'ECG doit être répété pour les médicaments qui peuvent engendrer des torsades de pointes une fois le steady-state atteint. Un ECG est également nécessaire chez tous les patients présentant des facteurs de risque préalables. [52]

1.2.2.7.5. Présentation clinique :

L'intervalle QT devrait être mesuré durant le pic plasmatique de concentration de ce dernier. [49]

Le diagnostic de long QT acquis peut être posé lorsque les trois conditions suivantes sont réunies:[92]

- Mesure d'un QT corrigé (QTc) de plus de 470 ms (femmes) et de plus de 450 ms (hommes).
- Chez un patient prenant au moins un médicament prolongeant le QT (ou avec un facteur extrinsèque responsable du long QT).
- Avec un QT normal sur un ECG comparatif (ECG antérieur, ou une normalisation du QT après arrêt du traitement en question.

Avant le début de torsades de pointes, des séquences d'intervalles RR court-long-court sont observées, et parfois des ondes T ou U «géantes».Le QT non corrigé est très souvent supérieur à 500 msec.[50]

1.2.2.7.6 La prévention et le suivi :

Après administration d'un médicament qui allonge le QT et lors des consultations il est essentiel de voir si il y a apparition des symptômes, prise d'autres médicaments, changements de dosage. Si nécessaire on répètera l'ECG. [52]

La mesure de prévention la plus simple est d'éviter la prescription de plus d'un médicament prolongeant le QT. Dans les cas à risque, le QT doit être contrôlé 4-7 jours après l'introduction du traitement. En particulier, un contrôle ECG est recommandé lors de la prescription d'un médicament qui allonge le QT à haute dose ou après l'introduction d'un traitement antiarythmique de la classe I ou III.

RAPPELS : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

Il n'y a aucun consensus à propos du degré de prolongation du QTc qui doit conduire à l'arrêt du médicament responsable. Lors de traitement non essentiel, une augmentation du QTc de plus de 30 msec, ou une valeur du QTc supérieure à 470 msec justifie l'arrêt d'un traitement. Si le traitement paraît essentiel, sans alternative, et bien toléré, et sans arythmie sur un ECG de 24 heures, la majorité des spécialistes acceptent une limite du QTc à 500 msec [50]. En cas de torsades de pointes ou de QTc supérieur à 500 msec, le traitement doit être interrompu dans la plupart des cas. [93]

.D'autre part il faut être particulièrement prudent chez les femmes, les personnes âgées, et les patients connus pour une bradycardie, Une fois qu'ils ont présenté un syndrome du long QT acquis, les patients doivent être informés qu'ils sont à risque de développer ce syndrome avec de nombreux autres médicaments, figurant dans la liste *CredibleMeds Filtered QT Drugs List* [117]. Les rares patients avec un long QT congénital doivent absolument être informés de l'interdiction de prendre tout médicament figurant sur cette liste. Ils reçoivent une liste de médicaments contre indiqués et la montrent à leur médecin et pharmacien lorsqu'ils doivent prendre un nouveau médicament. [92]

1.3 Les médicaments qui allongent le QT (Cardiotoxicité des médicaments) :

1.3.1 Généralité :

On parle de torsades de pointes pour désigner une tachycardie ventriculaire, généralement associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), et dont l'issue peut être fatale. C'est la raison pour laquelle on accorde beaucoup d'attention à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments.

Le fait que l'allongement de l'intervalle QT à l'ECG entraîne ou non des arythmies est un processus complexe, et l'arythmie ne survient généralement qu'en présence de plusieurs facteurs de risque. Le lien entre l'allongement de l'intervalle QT et la survenue de torsades de pointes est le plus évident pour les antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine) et IB (sotalol); en revanche, l'amiodarone ne provoque que rarement des torsades de pointes, malgré le fait qu'elle allonge nettement l'intervalle QT. Certains médicaments sans visée cardiaque sont également susceptibles d'allonger l'intervalle QT; des torsades de pointes ne surviennent toutefois que rarement avec ces médicaments et généralement qu'en présence de facteurs de risque supplémentaires (syndrome du QT long congénital, cardiopathie, hypokaliémie, interactions pharmacocinétiques ou prise de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT) (**Figure14**). [94]

- Facteurs de risque :

1. L'âge.
2. Le sexe féminin.
3. L'association de plusieurs médicaments pouvant allonger l'intervalle QT.
4. Un surdosage de médicament qui allonge l'intervalle QT à un médicament qui inhibe son métabolisme.
5. Une bradycardie ou l'association à des médicaments bradycardisants (Les β -bloquants, la digoxine, le diltiazem, le vérapamil, les antihypertenseurs centraux, les anticholinestérasiques...)
6. Une hypokaliémie ou l'association à des médicaments hypokaliémiants (les diurétiques thiazidiques et de l'anse, les laxatifs stimulants, les corticoïdes, l'insuline, les β 2-stimulants).
7. Une hypomagnésémie.
8. Certaines maladies cardiaques pré-existantes.
9. La prédisposition génétique. [94]

1.3.2 Différents mécanismes d'allongement de l'intervalle QT :

En ce qui concerne *les antiarythmiques*, l'allongement de l'intervalle QT est lié à leur mécanisme d'action. L'allongement de l'intervalle QT est le plus prononcé avec les antiarythmiques de classe IA de la classification de Vaughan Williams (disopyramide, quinidine) et de la classe III (sotalol, amiodarone), et est moins important avec les antiarythmiques de classe IC (tels que le flécaïnide). Avec la plupart des antiarythmiques, il existe clairement un lien entre le degré d'allongement de l'intervalle QT et l'apparition de torsades de pointes.

L'incidence des torsades de pointes pour plusieurs antiarythmiques utilisés à doses thérapeutiques est estimée à plus de 1%; exception faite de l'amiodarone qui allonge nettement l'intervalle QT, mais qui ne provoque que très rarement des torsades de pointes. [95]

La plupart des *médicaments sans visée cardiaque* susceptibles d'allonger l'intervalle QT ne provoquent que rarement des torsades de pointes, et l'on admet que l'incidence des torsades de pointes est beaucoup moins élevée que pour les antiarythmiques. Les torsades de pointes n'apparaissent en principe qu'en présence de plusieurs facteurs de risque. L'impact d'un effet indésirable rare peut toutefois être important lorsqu'il s'agit d'un médicament fréquemment utilisé. [95]

- Le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes est en principe dose-dépendant; avec les antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine), des torsades de pointes ont déjà été décrites à faibles doses. [95]

- La polymédication peut encore accroître davantage le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. C'est le cas lorsque plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT sont pris simultanément, ou lorsqu'un médicament allongeant l'intervalle QT est pris simultanément avec un médicament qui inhibe son métabolisme et augmente ainsi ses concentrations plasmatiques.

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

Concernant les interactions, il est toutefois utile de rappeler l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur le CYP3A4, l'enzyme qui intervient dans le métabolisme de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT (entre autres la clarithromycine, le disopyramide, la dompéridone, l'érythromycine, la quinidine). La prise simultanée de médicaments susceptibles de provoquer des troubles électrolytiques (les diurétiques augmentant la perte de potassium) ou des médicaments bradycardisants (l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase peut également accroître davantage le risque. Les β -bloquants (à l'exception du sotalol) et les antagonistes du calcium bradycardisants, diltiazem et vérapamil, ne posent probablement pas de problème malgré leur effet bradycardisant, parce qu'ils ont également un effet inhibiteur sur l'apparition d'extrasystoles. [95]

- Plusieurs médicaments ont été retirés du marché ces dernières années en raison d'un allongement de l'intervalle QT et de l'apparition de torsades de pointes; il s'agit entre autres de la terfénaire et de l'astémizol (des antihistaminiques H), de la thioridazine (un antipsychotique) et du cisapride (un gastroprokinétique). [95]

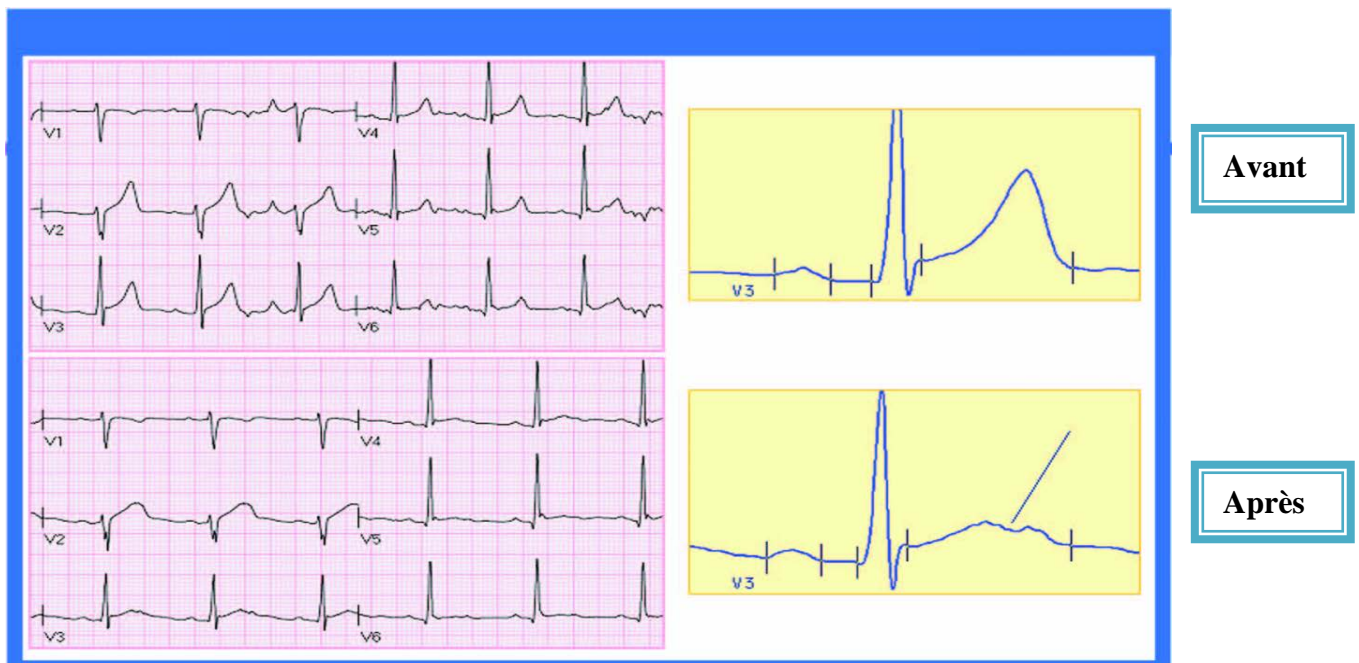


Figure 14 : Onde T avant et après l'effet des médicaments. [48]

1.3.3. Mécanisme d'allongement de QT médicamenteux :

1.3.3.1 Les antiarythmiques :

Les antiarythmiques sont des médicaments qui s'opposent aux arythmies cardiaques et régularisent le fonctionnement du cœur. Ils agissent sur l'automatisme et la conduction des fibres myocardiques et/ou le tissu nodal et sur l'excitabilité.

Les antiarythmiques sont utilisés dans:

- Le traitement des arythmies.
- La prophylaxie des arythmies (après infarctus récent).
- Le traitement d'entretien après fibrillation ventriculaire traitée par électrochoc.

Les indications des antiarythmiques diffèrent radicalement

- En fonction de la localisation de l'arythmie
 - Auriculaire
 - Jonctionnelle
 - Ventriculaire
- En fonction de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente associée. [96]
- La Classification de Vaughan Williams (**Tableau 11**) des antiarythmiques selon: [96]
 - L'action sur la cinétique transmembranaires des ions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), ou
 - L'effet sur le système nerveux autonome.

Tableau 11: Classification de Vaughan Williams des antiarythmique :[96]

Antiarythmique	Mécanisme d'action
Classe I	Inhibition du canal sodique Na rentrant
Classe II	Inhibition de l'action des Catécholamines
Classe III	Inhibition du canal potassique K sortant
Classe IV	Inhibition du canal calcique Ca rentrant

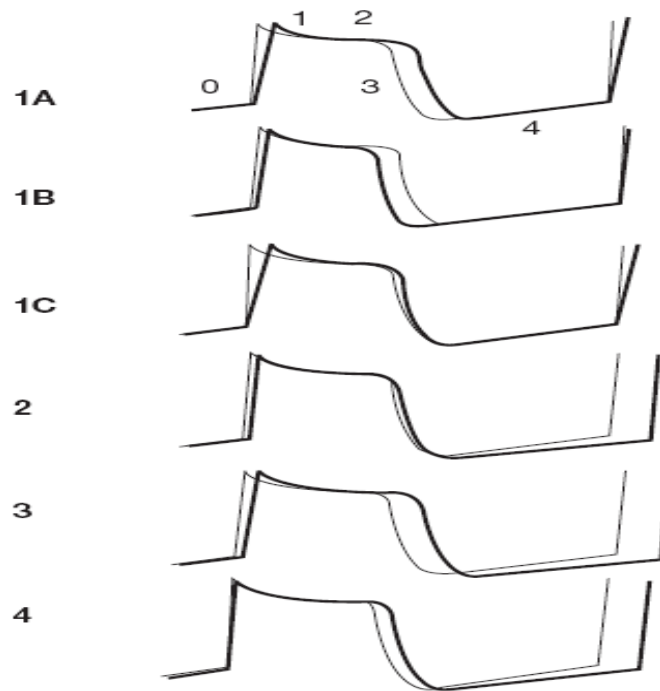


Figure 15 : Effet des différentes classes d'antiarythmique sur les phase de PA(0 ,1234) dans la classification de Vaughan William. [100]

Les Antiarythmiques de Classe I : Blocage des Canaux Sodiques Rentrants

- **Classe Ia: Augmentation du potentiel d'action :** [96]

- ✓ Quinidine
- ✓ Procainamide
- ✓ Disopyramide

Ralentissent:

- ✓ la phase 0 de dépolarisation.
- ✓ l'automatisme
- ✓ la conduction

Augmentent:

- ✓ la période réfractaire
- ✓ le potentiel d'action

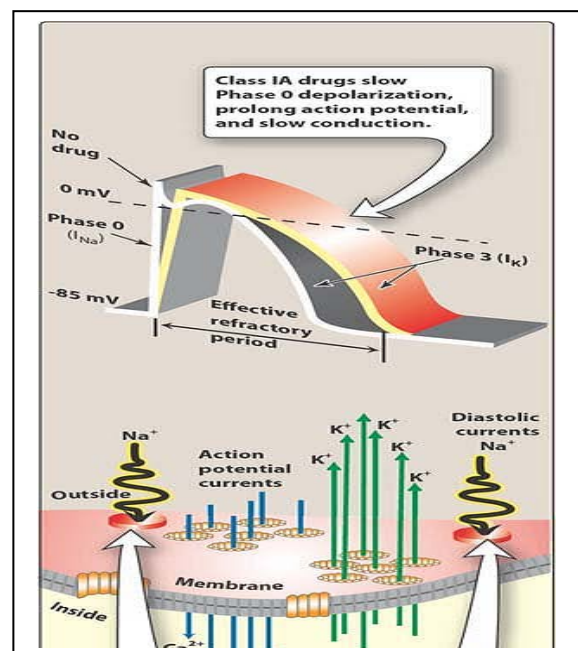


Figure 16 : Augmentation du PA par les antiarythmique de classe Ia. [97]

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

- **Quinidine:[96]**

- Dextroisomère de la Quinine.
- Antiarythmique de classe Ia.
- A aussi des propriétés antimalariques et antipyrétiques.

- **Indication :**

- Fibrillation atriale
- Tachycardie ventriculaire

- **Cinétique**

- Rapidement absorbée après administration orale.
- Biodisponibilité 80-90%
- Pic plasmatique: 1-2h après prise orale .
- $t_{1/2}=5-9h$
- Métabolisme hépatique important CYP3A4, certains métabolites actifs.
- Inhibiteur de la CYP2D6.
- Elimination rénale (20% inchangée).
- Risque d'accumulation si atteinte rénale ou hépatique.
- Intervalle thérapeutique= 2-6 mg/l.

- **Effets secondaires:**

- Diarrhée: effet le plus commun, 30-50% des patients, apparait généralement au début du traitement.

- **Hypokaliémie** induite par la diarrhée d'ou le **risque de torsade de pointe**. [96]

- Réactions immunologiques: thrombocytopénie, hépatite, dépression médullaire, lupus.....

- Cinchonisme: (céphalées, acouphène) le plus fréquemment dû a des taux plasmatiques élevés de quinidine.

- **Prolongation de l'intervalle QT:** 2-8% torsade de pointe (Concentrations plasmatiques thérapeutiques ou subthérapeutiques).

- Exacerbation de l'insuffisance cardiaque (Quinidine: effet Inotrope -). [96]

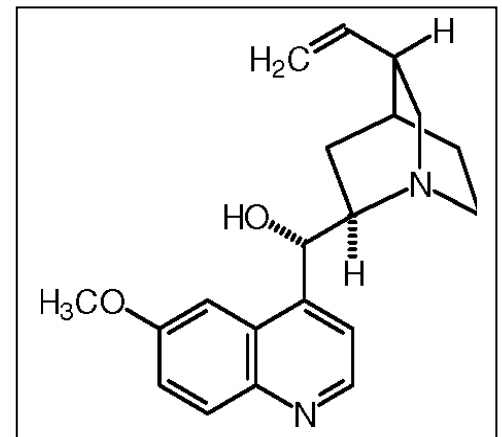


Figure 17 : Structure de la Quinidine.
[99]

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

- **Interactions:**

Digoxine: la quinidine augmente le taux sanguin de digoxine.

Diminuer la posologie de digoxine.

Médicaments induisant TdP.

Anesthésiques généraux, curarisants,...

Bradycardisants.

Les hypokaliémiants.

- **Classe Ib: Blocage des canaux sodiques entrants [96]**

- ✓ Lidocaïne

- ✓ Méxiletine

- ✓ Phénytoïne

Raccourcissent la durée:

- ✓ la phase 3 de repolarisation.

- ✓ le potentiel d'action

Augmentent :

- ✓ l'automatisme

- ✓ la conduction

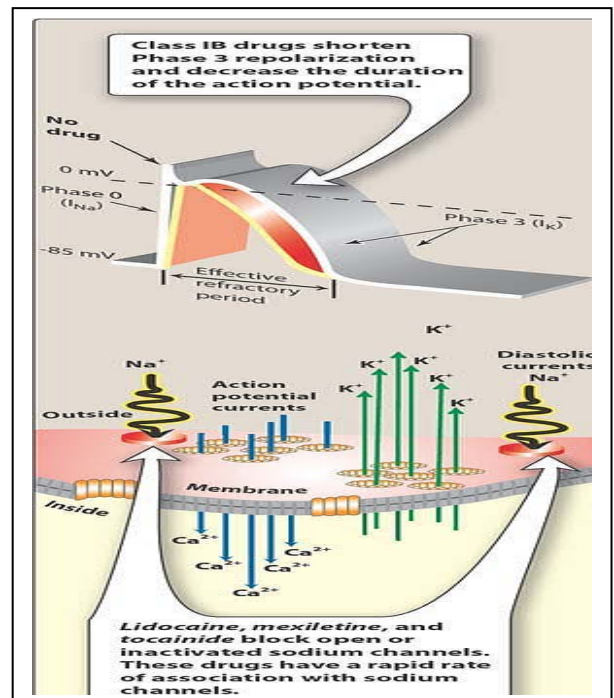


Figure 18 : Raccourcissement du PA par les antiarythmiques de classe IB. [97]

- **Lidocaïne: [96]**

- Anesthésique local.

- Antiarythmique de classe Ib, par voie IV (per os: il y'a l'effet de premier passage hépatique et donc le risque d'accumulation de métabolites toxiques).

- Vasodilatatrice: réduction de la force de contraction myocardique, risque d'hypotension, contre indiqué en cas d'insuffisance cardiaque.

- Utilisée en milieu hospitalier, sous surveillance étroite, pour traitement des arythmies ventriculaires à la phase aigüe de l'IDM.[96]

-

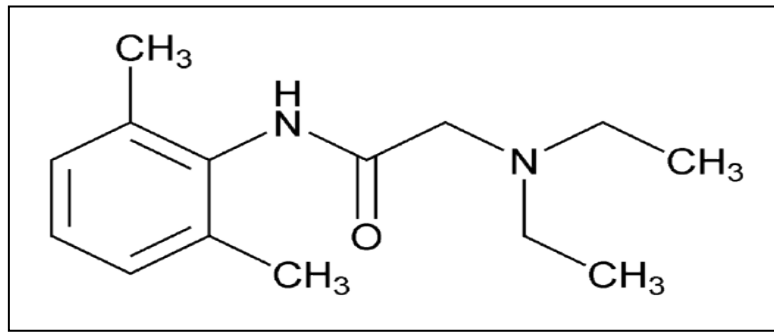


Figure 19 : Structure de la Lidocaine.

- Métabolisée et éliminée par le foie.
- Métabolisme dépend du débit sanguin hépatique: Insuffisance cardiaque congestive, choque cardiogénique.
- Effets secondaires :
 - Nausées
 - Somnolence
 - Saisies parole altérés
 - Vertiges
 - Confusion
 - Tremblements
- **Classe Ic : Blocage des canaux sodiques rentrants [95]**

- ✓ Flécainide
- ✓ Propafénone
- ✓ Cibenzoline

Ralentissent:

- ✓ la phase 0 de dépolarisation.

N'affectent pas:

- ✓ Le potentiel d'action

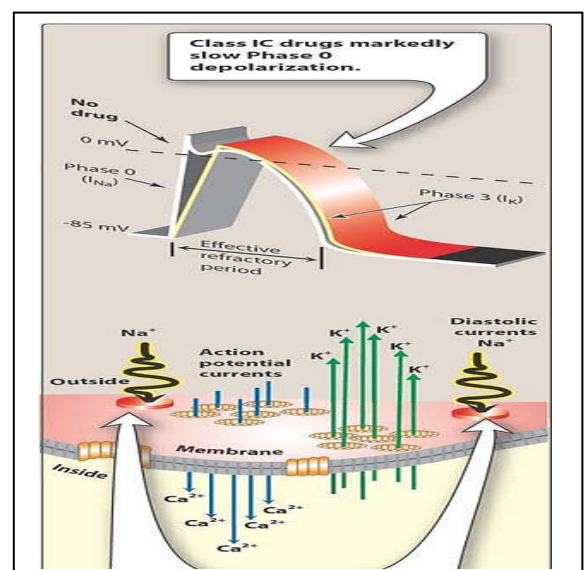


Figure 20 : Aucun effet sur le PA par les antiarythmiques de classe Ic. [97]

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

Les antiarythmiques de classe II: Les β -bloquants: Inhibent l'action des catécholamines (s'opposent à l'activation adrénergique). [98]

Reduisent :

- ✓ la phase 4 de repolarisation.
- ✓ Automaticité
- ✓ La fréquence cardiaque
- ✓ La contractilité

Augmentent :

- ✓ La conduction A

- **Classe III : Blocage des canaux potassiques sortants.**[98]

- ✓ Amiodarone
- ✓ Sotalol

Ralentissent:

- ✓ la phase 3 de repolarisation.
- ✓ l'automatisme
- ✓ la conduction

N'altèrent pas:

- ✓ La phase 0 de dépolarisation

Augmentent:

- ✓ la période réfractaire
- ✓ le potentiel d'action

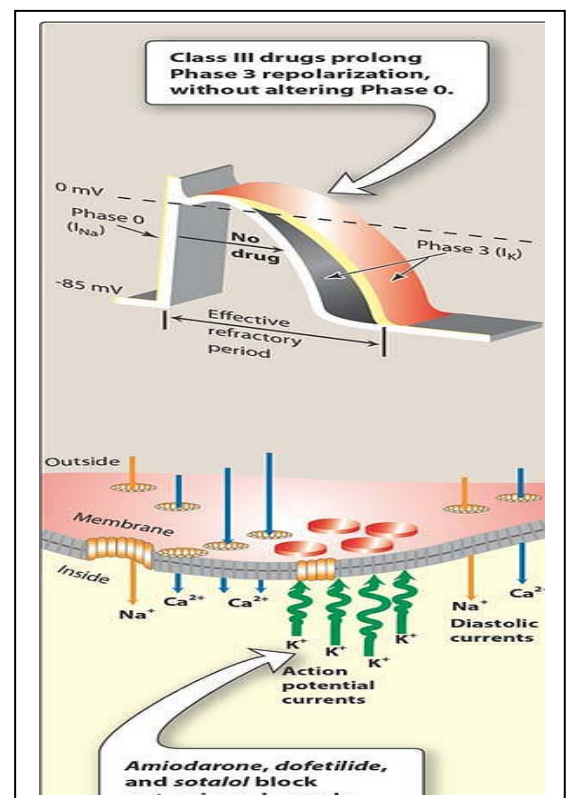


Figure 21 : Prolongation du PA par les antiarythmique de classe III. [97]

Amiodarone:[98]

- Antiarythmique classe III (blocage des canaux potassiques sortants)
- Blocage des canaux sodiques .
- Blocage des canaux calciques .
- Antianginale: vasodilatation coronaire .
- Action α - et β -bloquante non compétitive.
- N'est pas cardiodépressive, même en cas d'insuffisance cardiaque.
- L'antiarythmique le plus utilisé, malgré ses effets secondaires .
- Dérivé du benzofurane .
- Structure similaire à celle de la thyroxine .
- Possède 2 molécules d'iode.

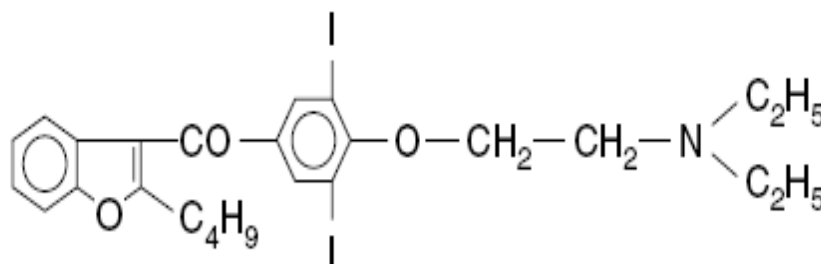


Figure 22 : Structure de l'amiodarone. [99]

Indications

Traitement: Troubles du rythme à tous les étages .

- ✓ Fibrillation atriale (arythmie la + fréquente) (IV, Per Os).
- ✓ Tachycardie supraventriculaire.
- ✓ Tachycardie ventriculaire .
- ✓ Fibrillation ventriclulaire .

Cinétique

- Absorption orale très lente .
- $t_{1/2}$ =30-50 jours.
- Métabolisme hépatique CYP3A4, métabolite actif , déséthylamiodarone: $t_{1/2}$ =60jours.
- Inhibiteur enzymatique CYP3A4, CYP2C9.
- Accumulation dans les tissus(Adipeux, cœur...)
- En cas d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque : Pas d'ajustement de dose.

Effets secondaires

En IV: Hypotension, Bradycardie sinusale

En prise orale (Maintenance): La plupart des effets sont dûs à une posologie élevée et peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement.

1- Fibrose pulmonaire: durant un traitement chronique, peut progresser rapidement et être fatale.

2- Dépôts cornéens.

3- Troubles thyroïdiens.

4- Photosensibilité (éviter l'exposition au soleil).

5- Bradycardie, Bloc auriculoventriculaire.

Intéactions

- Inhibiteur enzymatique
 - CYP3A4
 - CYP2C9
 - Glycoprotéine P
- En cas de traitement par l'amiodarone, il faut réduire le dosage de:
 - Warfarine: trouble de la coagulation (effet anticoagulant augmenté).
 - Antiarythmiques (flécainide, procainamide, quinidine, β -bloquants)
 - Digoxine

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

- Médicaments induisant torsade de pointe.

Effet de l'Amiodarone sur le PA:

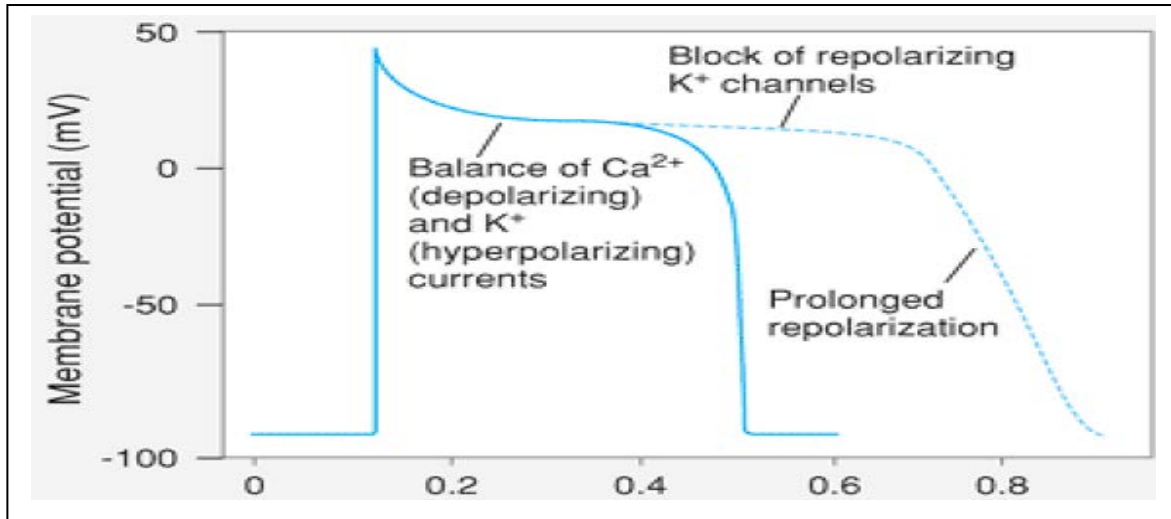


Figure 23 : Effet de l'amiodarone sur le PA. [100]

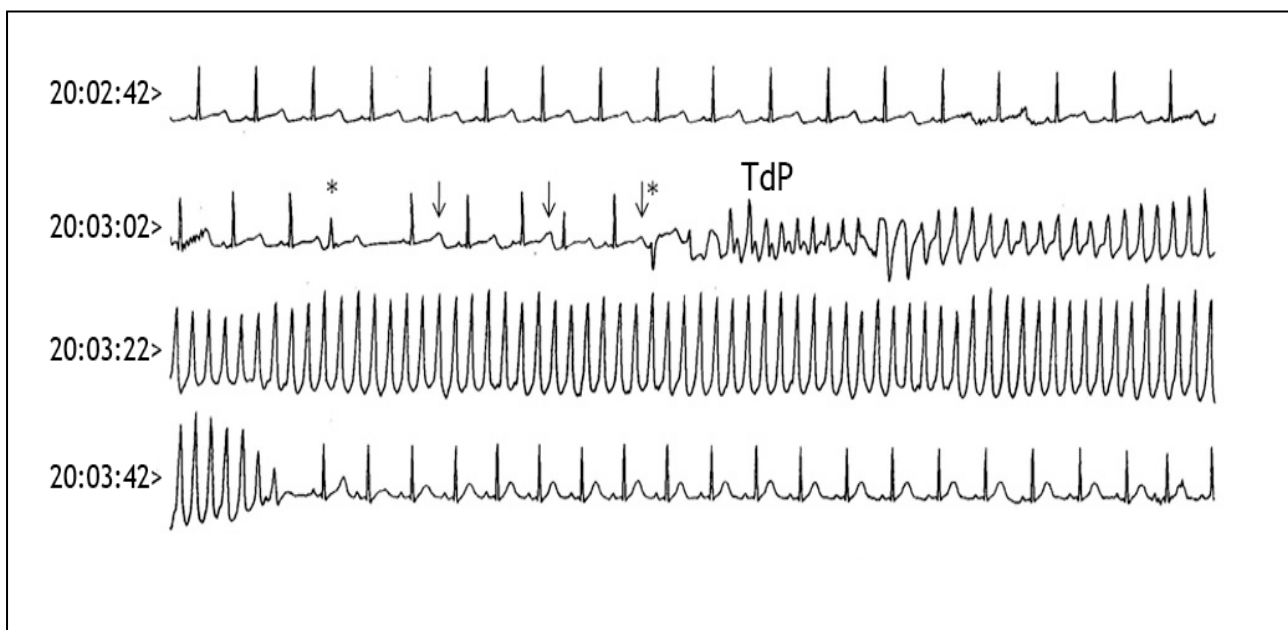


Figure 24 : Allongement de l'intervalle QT par intoxication volontaire au sotalolol. [51]

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

- **Classe IV: les antagonistes du calcium:[100]**

- ❖ Vérapamil
- ❖ Diltiazem

- Blocage des canaux calciques entrants

Ralentissent:

- ✓ la phase 4 de repolarisation spontanée.
- ✓ l'automatisme
- ✓ la conduction

Augmentent

- ✓ la période réfractaire
- ✓ le potentiel d'action

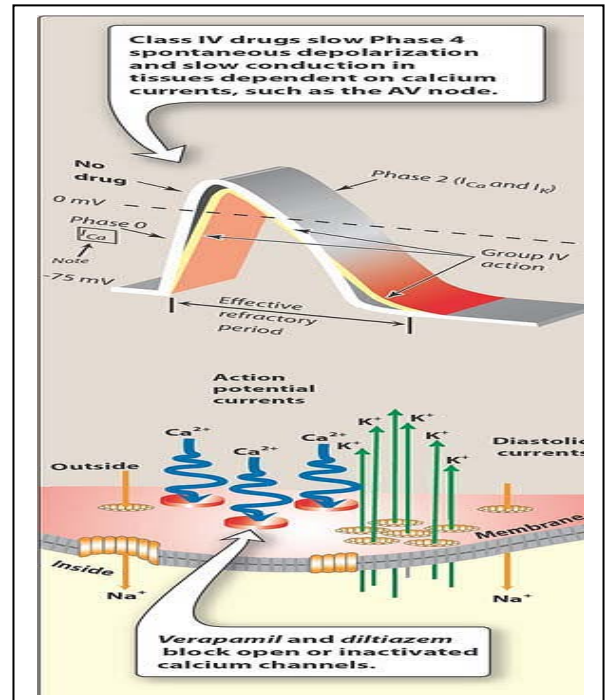


Figure25: Augmentation du PA par les antiarythmiques de classe IV. [97]

- **Antiarythmiques non-classés :[99]**

- ✓ Digoxine
- ✓ Adénosine

1.3.3.2 Les antipsychotiques :

Les effets proarythmiques des médicaments antipsychotiques sont connus de longue date mais ont été longtemps imparfaitement appréciés. Un effet « quinidine-like » était attribué aux antidépresseurs tricycliques et à la thioridazine. Après les progrès des connaissances dans le QT long , les effets proarythmiques des psychotropes ont été mieux appréhendés et connus. Toutefois, ces effets sont difficiles à évaluer chez les patients psychotiques dont la mortalité, de cause naturelle ou non, est plus élevée que dans le reste de la population. Un allongement de QT, des torsades de pointes et des cas de mort subite ont été observés avec les phénothiazines et les butyrophénones, puis avec divers antipsychotiques plus récents, en particulier le sertindole et le pimozide. [101,102]

Les antidépresseurs tricycliques comportent également un risque, qui paraît moins important avec les antisérotonines. Ces produits nécessitent une surveillance étroite de l'intervalle QT et des médications associées, surtout en cas de cardiopathie et chez les sujets âgés. Certains sont frappés de restrictions d'utilisation par les autorités sanitaires ou d'une surveillance étroite post-commercialisation. [101]

1.3.3.3. Les antibiotiques :

Les antibiotiques de la classe des macrolides et en particulier l'érythromycine prolongent l'intervalle QT et sont capables d'induire des torsades de pointe, d'autant plus qu'ils inhibent le cytochrome P 450 hépatique. La plupart des cas rapportés concernaient des patients en condition critique de réanimation traités par voie intraveineuse. Néanmoins le même effet a été rapporté avec des traitements par voie orale.

Le mécanisme d'action est la prolongation du potentiel d'action par blocage du courant I_{Kr} , en particulier au niveau des cellules M. Cet effet est synergique avec d'autres médicaments prolongeant le QT tels que terféndine, quinidine ou cisapride et leur association est contre-indiquée. [103]

Dans cette catégorie, il faut citer aussi des antifongiques de la famille des imidazoles (ketoconazole notamment). Deux médicaments de la famille des fluoroquinolones, la grepafloxacine et la sparfloxacine, ont été retirés de la commercialisation dans divers pays en raison de cas de torsades de pointe et de mort subite. Selon les données actuelles, il ne semble pas s'agir d'un effet de classe pour les fluoroquinolones, mais ces produits sont l'objet d'une étroite surveillance et il est préférable d'éviter leur association avec d'autres produits allongeant l'intervalle QT.

La quinine, diastéréomère de la quinidine, prolonge l'intervalle QT mais beaucoup moins que la quinidine. Cependant, le risque est important en cas d'administration par voie veineuse et d'insuffisance rénale aiguë. [104]

1.3.3.4 Les antihistaminiques :

Les antihistaminiques sont parmi les médicaments les plus couramment prescrits dans le monde pour le traitement de diverses allergies. Leur effet sédatif a conduit à la mise au point de substances de deuxième génération dites non sédatives, la terféndine et l'astémizole, dont l'effet sur le QT, la génération de torsades de pointes et des cas de mort subite n'ont été connus qu'après dix ans de commercialisation et ont abouti à leur retrait du marché.

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

Cet effet est lié au blocage du canal potassique I_{Kr} , souvent associé avec l'inhibition du cytochrome P450 CYP3A4 provoquée par d'autres produits utilisés simultanément. Un effet classe a été évoqué mais ne semble pas devoir être retenu sur les données actuelles.

Les autres antihistaminiques non sédatifs actuellement utilisés, azélastine, mizolastine et loratadine semblent avoir un effet torsadogène faible ou nul. [105]

1.3.3.5 Divers :

D'autres médicaments ont été à l'origine de prolongation de QT et de torsades de pointe, parmi lesquels il faut citer le cisapride, prokinétique gastro-intestinal utilisé pour traiter le reflux gastro-œsophagien, dont la structure chimique est proche de celle du procainamide. Ce produit entraîne un allongement de l'intervalle QT et de nombreux cas de torsades de pointe et de mort subite, en particulier chez le nourrisson et le nouveau-né ont été rapportés [106] ce qui a entraîné son retrait du marché dans plusieurs pays.

L'interaction avec de nombreux produits favorise cet effet, en particulier le jus de pamplemousse qui inhibe une isoenzyme du cytochrome P 450 3A4 gastro-intestinal.

Le probucol, antilipémique capable d'inhiber l'oxydation du LDL cholestérol, est susceptible d'allonger l'intervalle QT et de provoquer des torsades de pointe. Enfin le bépridil, calcium bloquant utilisé en France comme anti-angineux et antiarythmique bloque les courants potassiques sortants et le système d'échange sodium-calcium ce qui a pour effet d'augmenter la durée du potentiel d'action et la période réfractaire ventriculaire. Il comporte un risque élevé d'allongement de QT et de torsades de pointes [107], surtout en cas d'association à un diurétique ou à une hypokaliémie, ce qui a amené son retrait du commerce dans de nombreux pays.

1.3.4 Les facteurs favorisants :

1.3.4.1 Les associations médicamenteuses :

Le risque de torsade de pointes augmente si l'on cumule plusieurs médicaments prolongeant le QT, par exemple l'association d'un antipsychotique et d'un antidépresseur. [108]

Lorsqu'il faut associer deux médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT chez un patient, une réflexion s'impose. Il faut évaluer les risques et les bienfaits reliés à cette association, l'allongement de l'intervalle QT étant un effet indésirable dont les conséquences peuvent mener à une issue fatale. [109]

Compte tenu du nombre impressionnant de molécules associées à un allongement de l'intervalle QT, on peut se demander à juste titre jusqu'à quel point il est légitime de leur attribuer cet effet indésirable, et quelles en sont les répercussions cliniques réelles. Ne privons-nous pas nos patients d'un médicament de premier recours en prétextant cette interaction ?

En fait, il s'avère préférable de faire preuve de prudence et d'éviter de telles associations lorsqu'il existe une solution de rechange. Dans le cas contraire, on peut envisager un traitement d'association à base de deux molécules susceptibles de prolonger l'intervalle QT, mais un suivi de l'électrocardiogramme (ECG) sera alors souhaitable. [110]

1.3.4.2 Le système du cytochrome P450 (CYP450) :

Le CYP450 est responsable de l'oxydation et du métabolisme de plus de 90% des médicaments. Il existe plusieurs iso-enzymes du CYP450 dont les 5 plus fréquemment impliqués sont: 3A4, 2C19, 1A2, 2C9 et 2D6. La plupart des médicaments psychotropes de même que les macrolides, les antifongiques et les antirétroviraux sont métabolisés par l'iso-enzyme hépatique 3A4 ou 2D6. Si un autre médicament métabolisé par le même iso-enzyme est associé, il se produira une inhibition compétitive du métabolisme pouvant mener à un surdosage et un allongement du QT. La liste des médicaments utilisés fréquemment et dépendant du CYP450 se trouve dans le (tableau 12). [106]

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

Tableau 12 : La liste des médicaments utilisés fréquemment et dépendant du CYP450. [106]

	Inhibiteurs	Substrats		Inhibiteurs	Substrats
1A2	Cimétidine Fluoroquinolone Fluvoxamine	Théophylline Clozapine Imipramine Méxilétiline Naproxène	2D6		Dextrométhorphone Flécaïnide Méxilétiline Ondansétron Tramadol Venlafaxine Paracétamol Ethanol Nortriptyline
2C9	Amiodarone Fluconazole Isoniazide	Diclofenac Ibuprofen Piroxicam Tolbutamide Gilpizide Irbesartan Célécoxib Fluvastatine Naproxène Phénytoïne Sulfaméthoxazole Warfarine		3A4,5,7	Delaviridine Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Amiodarone Cimétidine Clarithromycine Diltiazem Erythromycine Fluvoxamine Itraconazole Kétoconazole Vérapamil
2C19	Fluoxétine Fluvoxamine Kétoconazole Lansoprazole Oméprazole	Progestérone Oméprazole Lansoprazole Pantoprazole Diazépam Phénytoïne Phénobarbital Amitryptiline Clomipramine Cyclophosphamide			
2D6	Amiodarone Chlorphéniramine Cimétidine Clomipramine Fluoxétine Halopéridol Méthadone Paroxétine Quinidine Ranitidine Ritonavir	Métoprolol Propafénone Timolol Amitryptiline Clomipramine Désipramine Imipramine Paroxétine Halopéridol Rispéridone Thioridazine			

1.3.5 Risques thérapeutiques et risques industriels :

Cela pose la question du rapport risque/bénéfice, en particulier pour les médicaments à action préventive. Il existe des risques difficiles à prévenir ou à prédire (facteurs génétiques, maladies associées, interférence de conditions diverses).

RAPPELS : CARDIOTOXICITE DES MEDICAMENTS

Il existe des risques graves mais rares, qui peuvent ne pas être identifiés dans les études cliniques précédant la commercialisation, parce que ces études ne comportent pas suffisamment de patients : si le risque est de 1/100 000 il n'apparaîtra pas dans ces études mais seulement lorsque des millions de patients auront été traités. Le retrait d'un médicament du marché est une arme à double tranchant qui protège la population des patients des quelques cas d'accident qui se seraient produits, mais prive un grand nombre d'entre eux du bénéfice d'une thérapeutique efficace. Enfin, le risque industriel existe pour les fabricants et peut les dissuader de développer de nouvelles substances si ce risque est trop important. [101]

1.3.6 Prédiction du risque :

Il est difficile de prédire par des études *in vitro* le phénomène. Il ne s'agit pas le plus souvent d'un effet « classe » et il ne concerne que certaines molécules chez certains patients. Souvent, il ne peut être identifié qu'après la mise sur le marché, quand un nombre suffisamment important de patients y aura été exposé. En effet, il n'existe pas de relation simple entre torsades de pointes, prolongation de QT et blocage de Ikr. Il est donc difficile de prédire si un médicament particulier va causer des torsades chez un patient particulier ou dans un groupe. À une extrémité du spectre, on peut placer les antiarythmiques qui prolongent le QT : l'amiodarone mis à part, ils bloquent Ikr et prolongent le QT de plus de 50 ms : le risque est assez bien identifié, supérieur à 1 %. À l'autre extrémité du spectre, la terfénadine, puissant bloqueur de Ikr : chez les sujets normaux, la prolongation moyenne de QT est de 6 ms. En effet, le produit est complètement transformé en un métabolite inactif par CYP3A4 avant d'entrer dans le système circulatoire. Si CYP3A4 est bloqué, saturé ou déprimé par une maladie, la concentration de terfénadine dans le système circulatoire pourra augmenter de façon importante. Plusieurs millions de patients ont été exposés à la terfénadine dans les années 1980, sans cas rapporté de torsades de pointes ; une prolongation de 6 ms de QT ne comporte pas de risque de torsades. Pourtant, cette substance est éliminée par une voie unique, son activité dépend de facteurs génétiques, de maladies associées, de la prise simultanée d'inhibiteurs ; elle peut être prescrite à des patients ayant une réserve de repolarisation réduite (insuffisance cardiaque, syndrome du QT long congénital infracliniques) : le risque peut être beaucoup plus important chez certains patients. [111]

Chapitre II :

Partie

Pratique

2.1 Matériels et méthodes :

2.1.1 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale portant sur une série de patients adultes diabétiques (type 1 et type 2).

Elle a concerné tous les diabétiques hospitalisés ou orientés par le biais de la consultation externe entre Septembre 2014 et Mai 2015 au niveau du service de médecine interne du CHU Tlemcen.

2.1.2 les patients :

2.1.2.1 Recrutement des patients :

Les patients diabétiques adultes hospitalisés dans le service de médecine interne du CHUT.

Les patients recrutés par la consultation externe sont intégrés par le biais d'un 2eme niveau d'exploration dans une unité crée au niveau de service de médecine interne en complément a la consultation spécialisées.

2.1.2.2 Les critères d'inclusion :

- Les patients diabétiques adultes âgés de plus de 16ans.
- Les patients diabétiques types 1.
- Les patients diabétiques type 2.
- Sexe indifférent.

2.1.2.3 Les critères d'exclusion :

- Le diabète secondaire.
- Le diabète gestationnel.
- Le refus du malade. .

2.1.2.4 Critère de jugement:

- Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (> 440 ms pour hommes /femmes)

2.1.3 Méthode de recueil des données :

Les données ont été collectées via un questionnaire, remplis par les enquêteurs lors d'un entretien avec les malades.

Les variables principales collectées c'est l'intervalle QT mesuré sur un ECG qui a été réalisé par les enquêteurs pour les patients inclus dans l'étude, la prise des médicaments et une recherche parmi ces médicaments de ceux induisant un allongement de l'intervalle QT.

Les enquêteurs ont bénéficié d'une formation collective sur l'interrogatoire, la réalisation d'un ECG et la mesure de l'intervalle QT.

Le reste des variables figure dans l'annexe 01.

Un score DN4 été calculé chez tout les patients, le questionnaire (annexe 02) se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- Le praticien a interrogé lui-même les patients et remplit le questionnaire.
- A chaque iteme, il doit apporter une réponse « oui » ou « non ».
- A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».

La somme obtenue donne le Score du patients, noté sur 10

Une mesure de l'IPS a était faite pour tout les patients inclus dans l'étude.

Mesure de la durée de l'intervalle QT :

Technique de mesure :

- les intervalles QT sont calculés par une moyenne dans les dérivations D1, D2 et D3 par les enquêteurs au niveau du service de médecine interne de CHUT.
-
- La durée de l'intervalle QT est mesurée entre le début du QRS et la fin de l'onde T. La fin de l'onde T est définie par l'intersection entre une ligne tangente à la pente la plus raide de la branche descendante de l'onde T et la ligne isoélectrique, ce qui exclu de la mesure toute variabilité de l'onde U

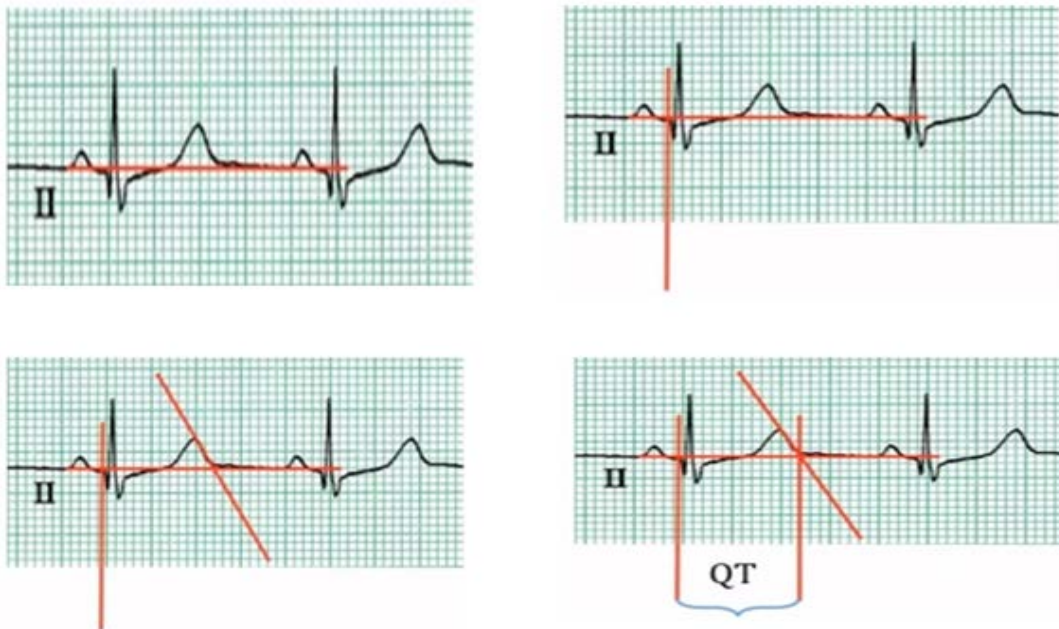


Figure 32 : Illustration de la méthode de mesure de l'intervalle QT

- **Correction par la formule de Bazett :** adaptée à la plupart des situations cliniques où la fréquence cardiaque de repos est comprise entre 55 et 85 battements par minute.

La formule de Bazett

$$QT_{cB} = QT / \sqrt{RR}$$

2.1.4 Méthode d'exploitation des données :

Les données sont saisies par l'investigateur principal sur un logiciel **SPSS v17**.

Une analyse descriptive a été réalisée en premier lieu en fonction du sexe, l'âge, le mode d'orientation des patients, le type de diabète, la durée du diabète, les complications du diabète, les facteurs de risque et l'allongement de l'intervalle QT pour décrire l'échantillon.

Une analyse uni-variée a été faite en comparant deux groupes répartis selon l'allongement de l'espace QT (patients avec un QT allongé et patients avec un QT non allongé) en fonction de différentes variables :

- Pour les variables qualitatives on a utilisé le teste **KHI2**
- .Pour les variables quantitatives on a utilisé le teste **ANOVA** pour comparer deux moyennes

Pour les deux teste le risque α été fixé a 5 %, le risque β à 20 %, ainsi, on a considéré un résultat comme significatif lorsque le degré de signification **P<0,05**.

Pour le score DN4, si il' est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %).

2.1 Résultats :

Les résultats exposés concernent les 256 patients ayant un ECG et dont une mesure de l'intervalle QTc a été effectuée.

2.1.1 Etude descriptive :

2.2.1.1 Répartition des cas selon le sexe :

Sur les 256 patients, nous comptons 101 (39,5%) hommes et 155 femmes (60,5%).

Le sexe ratio est de 0,65.

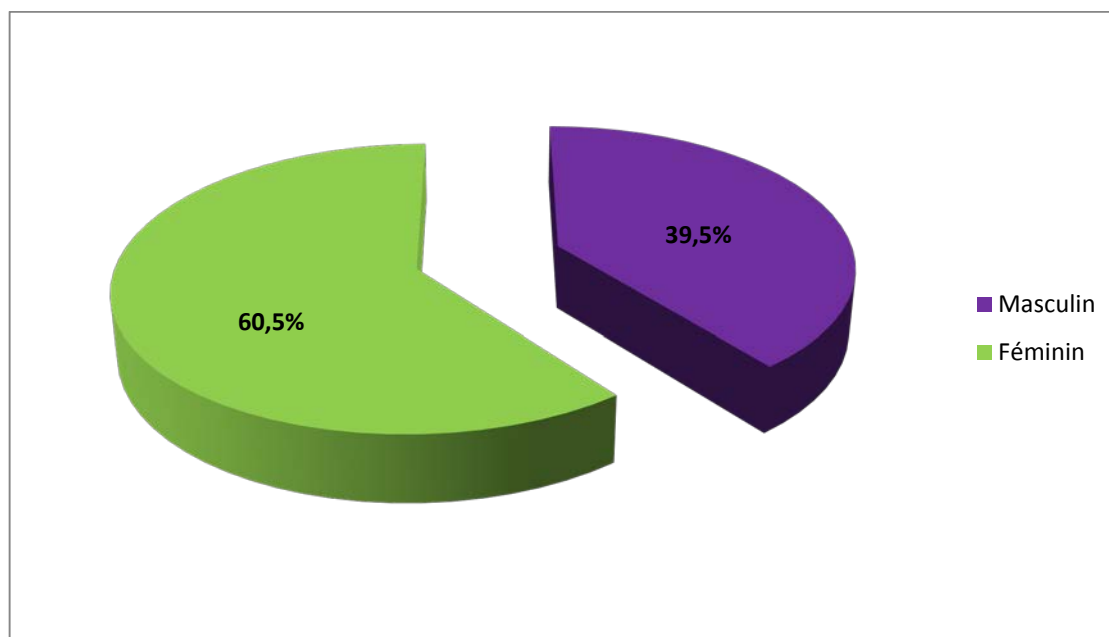


Figure 34 : La répartition des cas selon le sexe

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

2.2.1.2 Répartition des cas selon l'âge :

Tableau 13 : La répartition des cas selon l'âge

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

	Age
Moyenne	53,34
Minimum	16
Maximum	84
Ecart type	15,94

Dans notre étude la moyenne d'âge été de 53ans avec un minimum d'âge de 16ans et un maximum de 84ans.

Tableau 14 : La répartition des cas selon l'intervalle d'âge

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Intervalle d'âge	Effectifs (n)	Pourcentage%
<50ans	169	66,0
>50ans	87	34,0
Total	256	100,0

66% des malades sont situés dans la tranche d'âge <50ans et 34% dans la tranche >50ans.

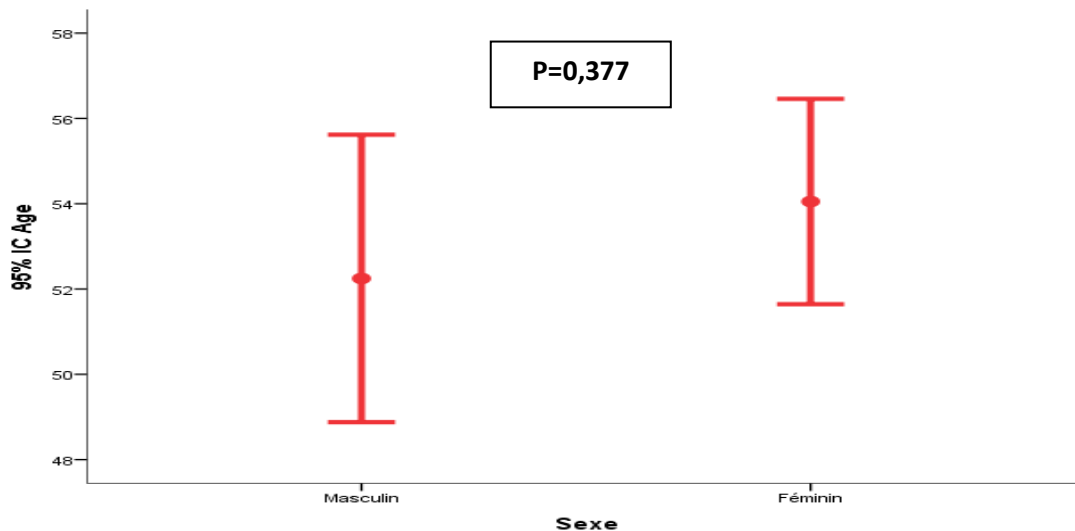


Figure 35 : La répartition des cas selon l'âge et le sexe

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Dans notre étude la différence entre les moyennes d'âge des deux sexes est non significative.

2.2.1.3 Répartition des cas selon le mode d'orientation :

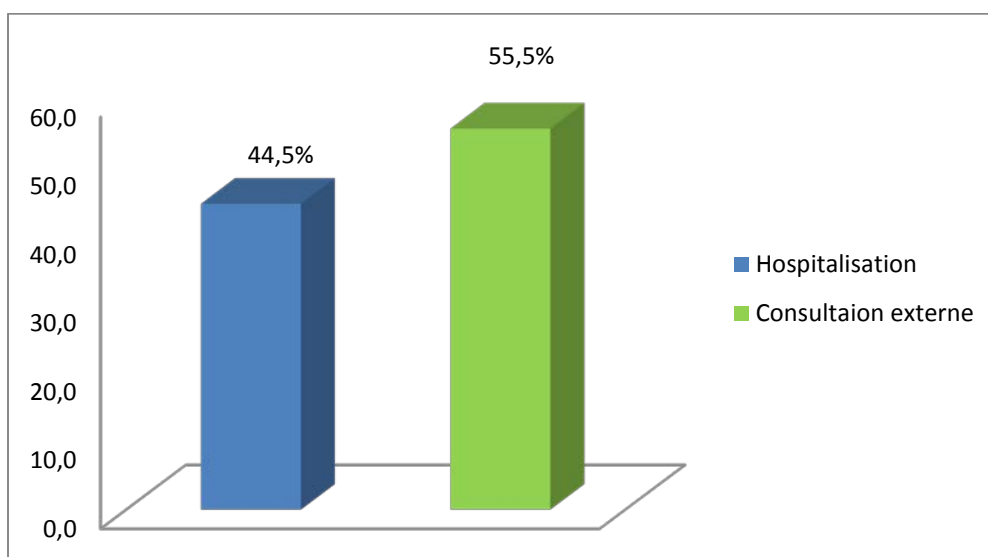


Figure 36 : La répartition selon le mode d'orientation des patients

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

La répartition selon le mode d'orientation permet de mettre en évidence la différence entre les patients compliqués (hospitalisés : cétose, acidocétose...) et patients stables (orientés par le biais de la consultation).

2.2.1.4-Répartition des cas selon le type de diabète :

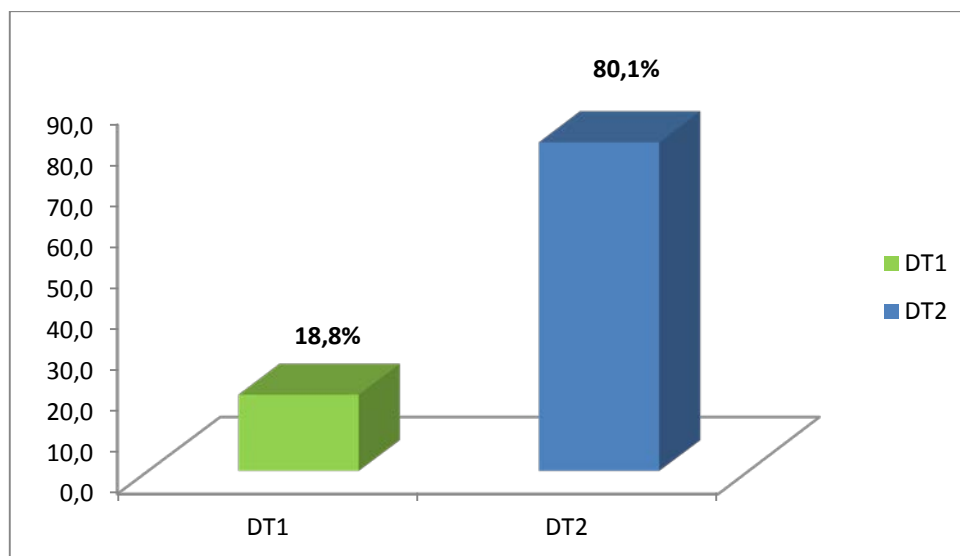


Figure 37 : La répartition des cas par type de diabète

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Le diabète type 2 est le plus fréquemment rencontré parmi les malades dans 80,1% des cas.

2.2.1.5 Répartition des cas selon la durée de diabète :

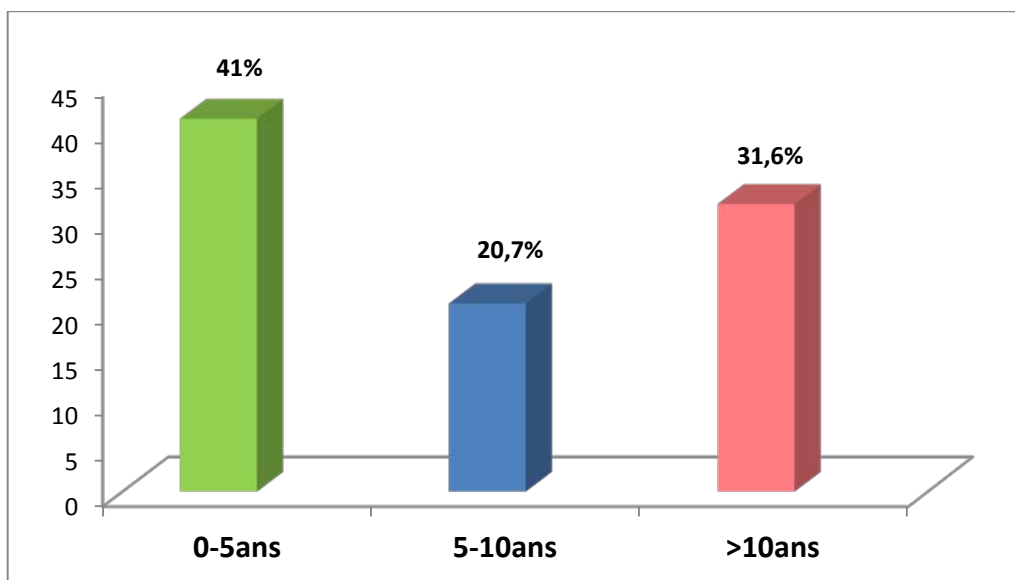


Figure 38 : La répartition des cas selon la durée du diabète.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

La répartition des cas selon la durée du diabète met en évidence le fait que plus de 30% des patients ont un diabète qui évolue depuis plus de 10ans.

2.2.1.6 Répartition des cas selon les complications du diabète :

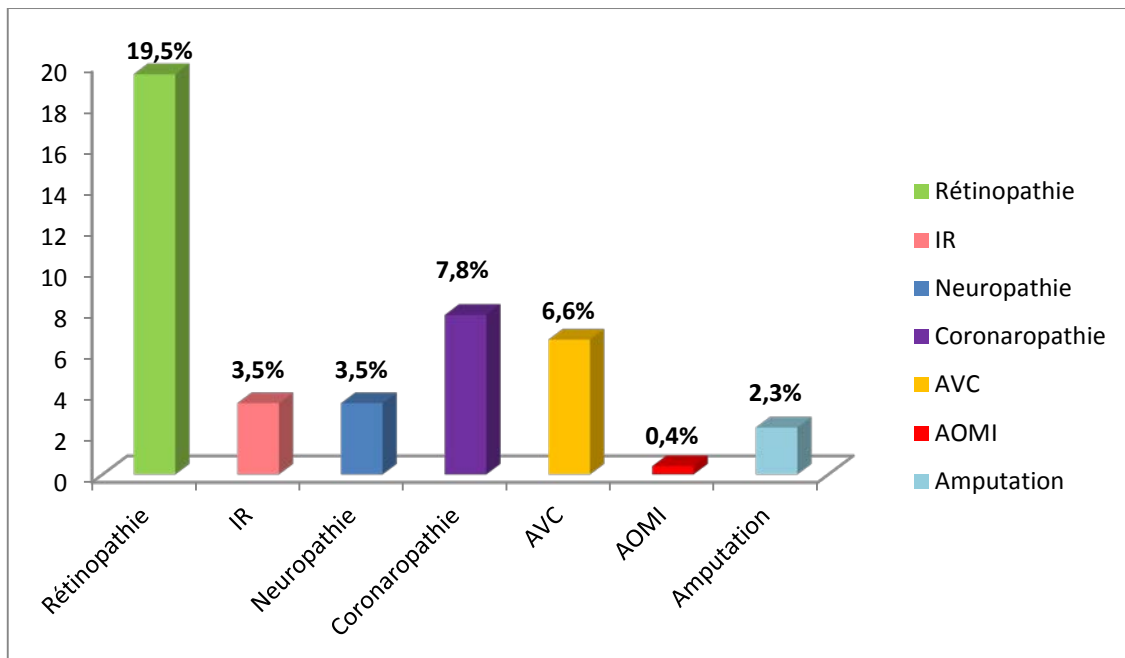


Figure 39 : La répartition des complications du diabète

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

112 patients parmi nos cas ont présenté des complications de la macroangiopathie et la microangiopathie diabétiques, en particulier la rétinopathie diabétique avec 50 cas et au niveau cardiovasculaire avec 20 cas de coronaropathie et 17 cas d'AVC.

2.2.1.7- Répartition des facteurs de risque :

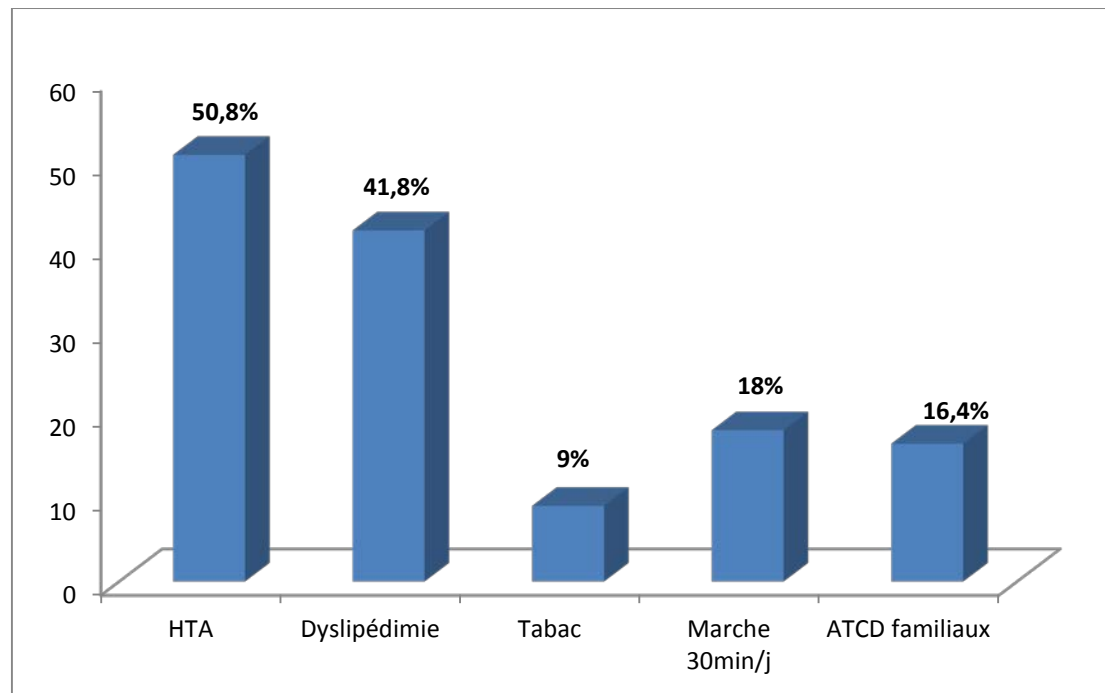


Figure 40 : La répartition des facteurs de risque

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Dans notre étude les patients ont un diabète associé :

- à l'hypertension artérielle dans 50,8%
- à une dyslipidémie dans 41,8%
- Tabac dans 9%
- Des antécédents familiaux dans 16,4 % (à savoir : événement majeur « IDM /AVC/Mort subite » chez proche parent survenant avant 55 ans chez un homme et avant 65 ans chez une femme)

2.2.1.8 Répartition des cas selon l'allongement de l'intervalle QT

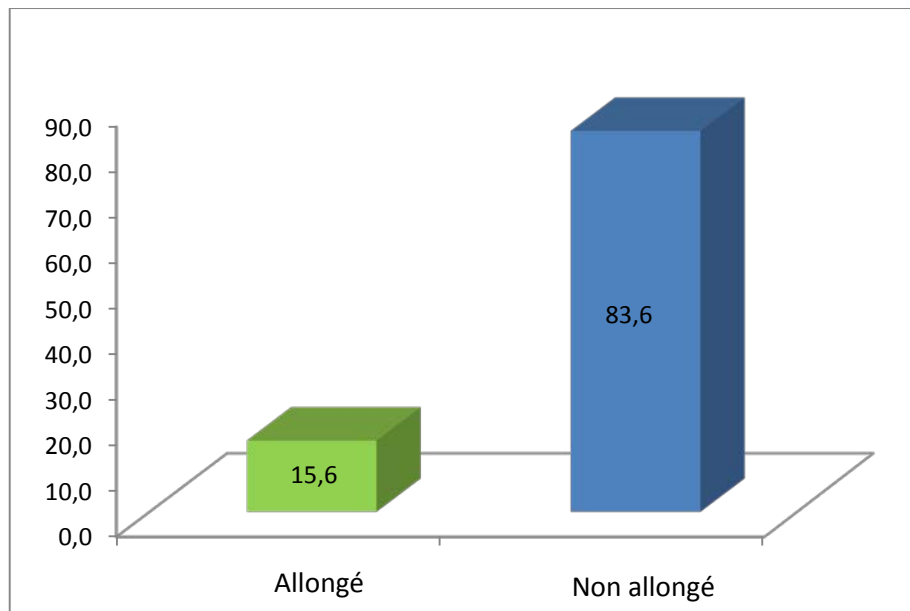


Figure 41 : Répartition des cas selon l'allongement de l'intervalle QT

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Plus de 15% des patients dans notre étude ont un QTc allongé, nous comptons 40 cas.

2.2.2 Etude univarié :

2.2.2.1 Répartition des cas selon l'intervalle QT et les autres variables :

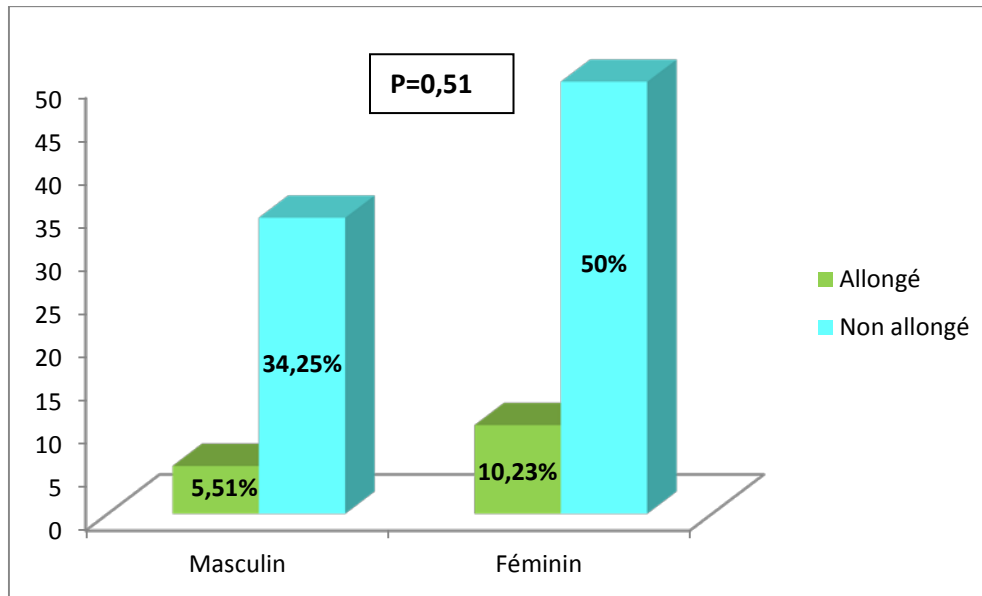


Figure 42 : Répartition des cas selon le sexe et l'intervalle QT

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Il existe plus de cas de QT long chez le sexe féminin avec (10,23%) que chez le sexe masculin (5,51%) dont la différence est non significative.

Tableau 15 : Répartition des cas selon l'âge et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Age	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
<50	18	76
>50	22	138

p=0,16

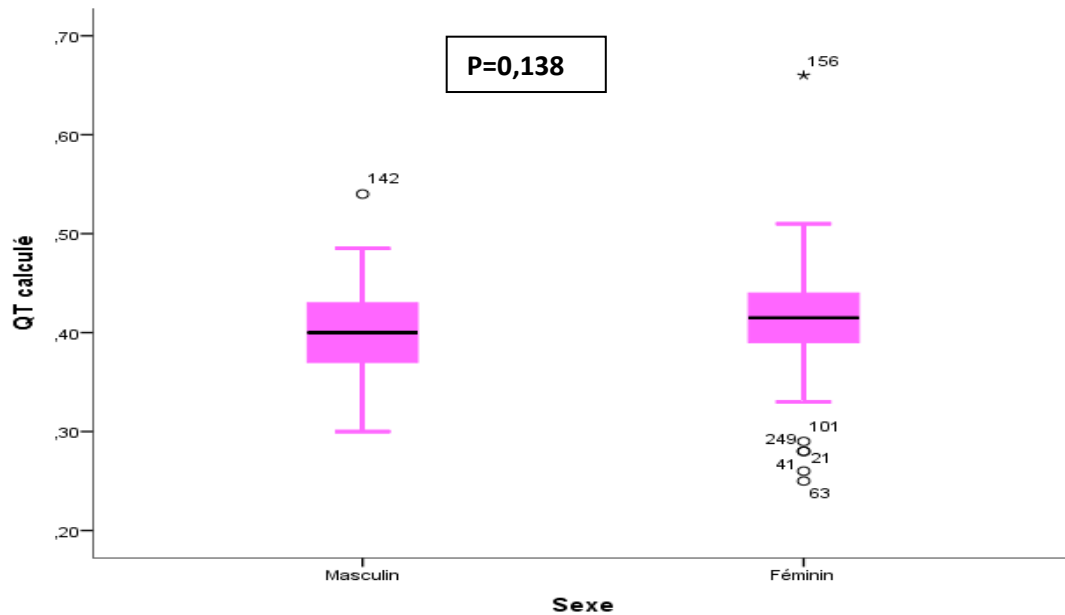


Figure 43 : Répartition des cas selon le sexe et l'intervalle QT calculé

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

La moyenne de QT calculé corrigé est légèrement supérieure chez le sexe féminin que le sexe masculin. Mais la différence est non significative.

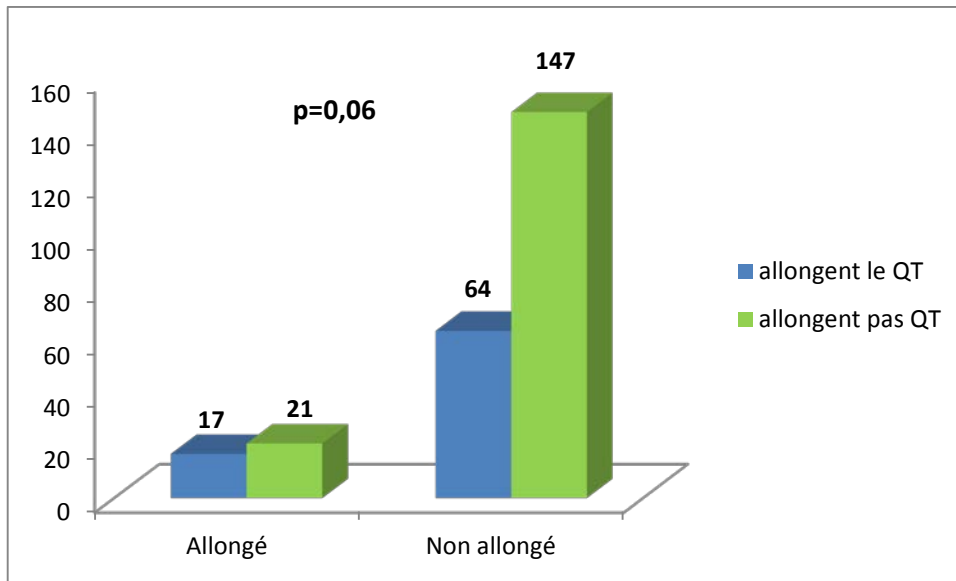


Figure 44: Répartition des cas selon la prise médicamenteuse et l'intervalle QT

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Dans notre étude il y'a 17 cas de QT allongé qui sont sous au moins un médicament allongeant l'intervalle QT.

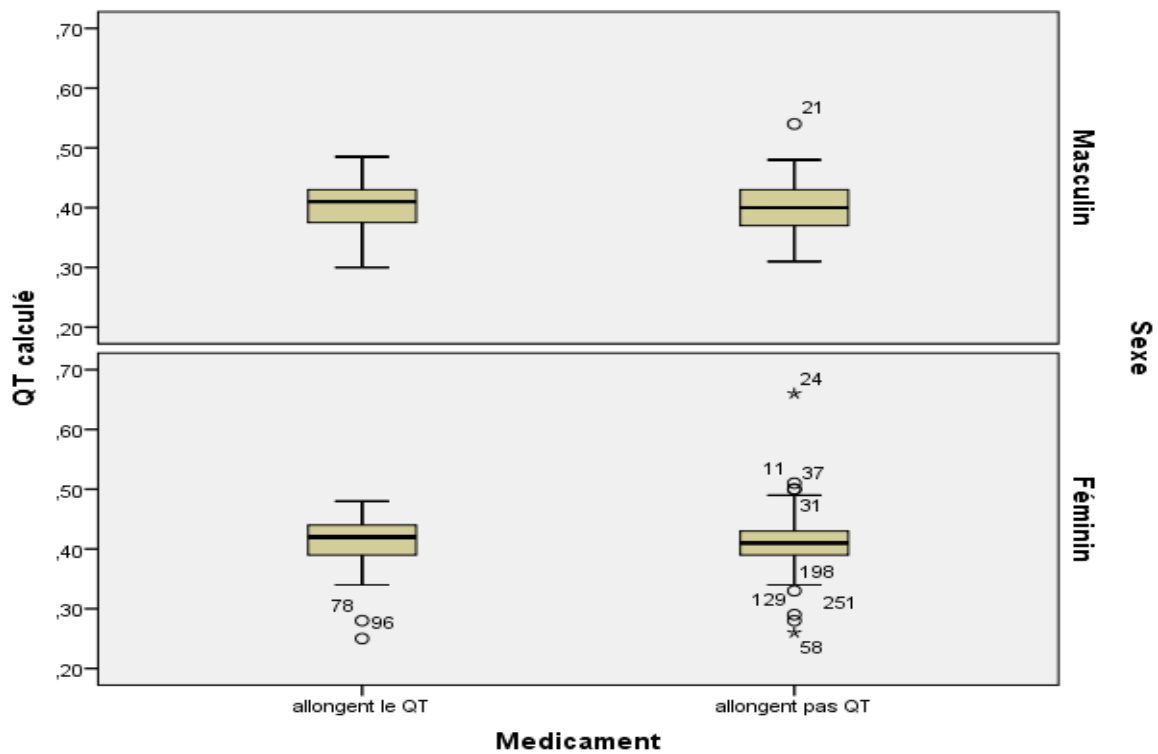


Figure 45: Répartition des cas selon le sexe et l'intervalle QT et la prise des médicaments.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 16 : Répartition des cas selon le type du diabète et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Type du diabète	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
DT1	12	36
DT2	28	175

p=0,05

Tableau 17 : Répartition des cas selon la durée du diabète et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Durée du diabète	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
<5	15	89
5-10	7	46
>10	18	79

p=0,61

La moyenne de la durée de diabète est de 9,2 plus ou moins 8 ans , chez le groupe de QT allongé la moyenne est de 9,72 plus ou moins 7 ans alors que chez le groupe avec un QT non allongé la moyenne est de 9,02 plus ou moins 8ans.

Tableau 18 : Répartition des patients selon les cas sous insuline et l'intervalle QT

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Insuline	Intervalle QT	
	Allongé	Non allongé
oui	25	107
non	13	102

P=0,06

Tableau 19 : Répartition des patients selon les cas sous ADO et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

ADO	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
oui	20	144
non	18	65

P=0,04

Tableau 20 : Répartition selon le taux HbA1c et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

HbA1c	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
<7	1	43
>7	39	171

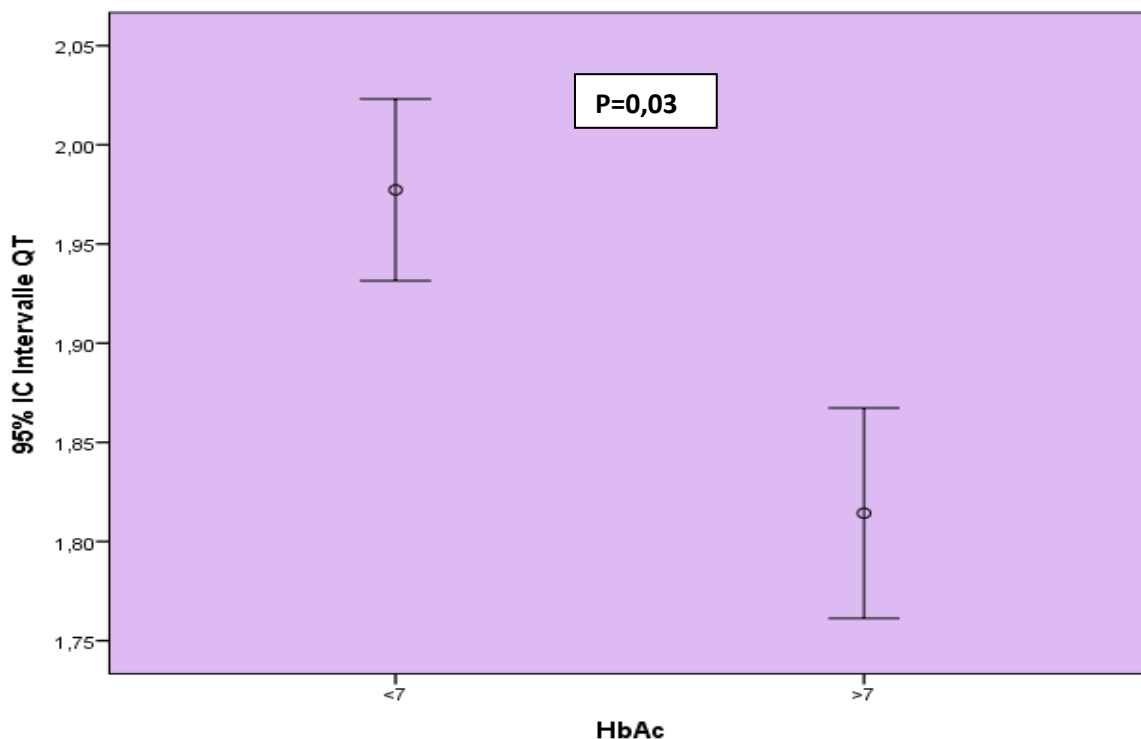


Figure 46 : Répartition selon le taux HbA1c et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

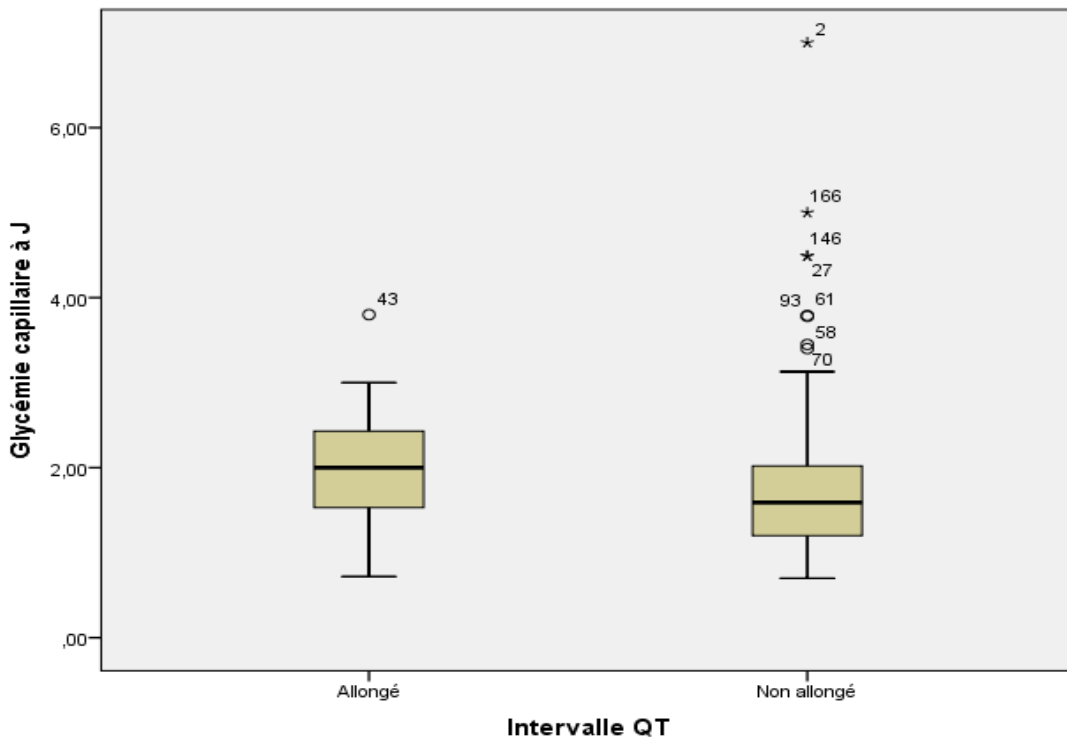


Figure 47 : Répartition selon la glycémie capillaire à jeun et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

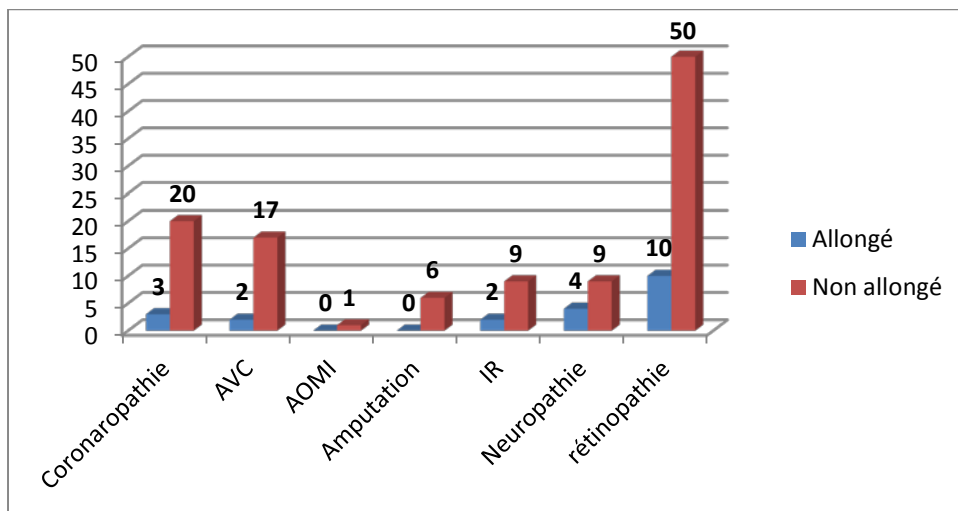


Figure 48 : Répartition selon les complications du diabète et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Tableau 21 : Répartition selon le mode d'orientation et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

Mode d'orientation	Intervalle QT		P=0.02
	Allongé (n)	Non allongé (n)	
Hospitalisation	24	88	
Consultation externe	16	126	

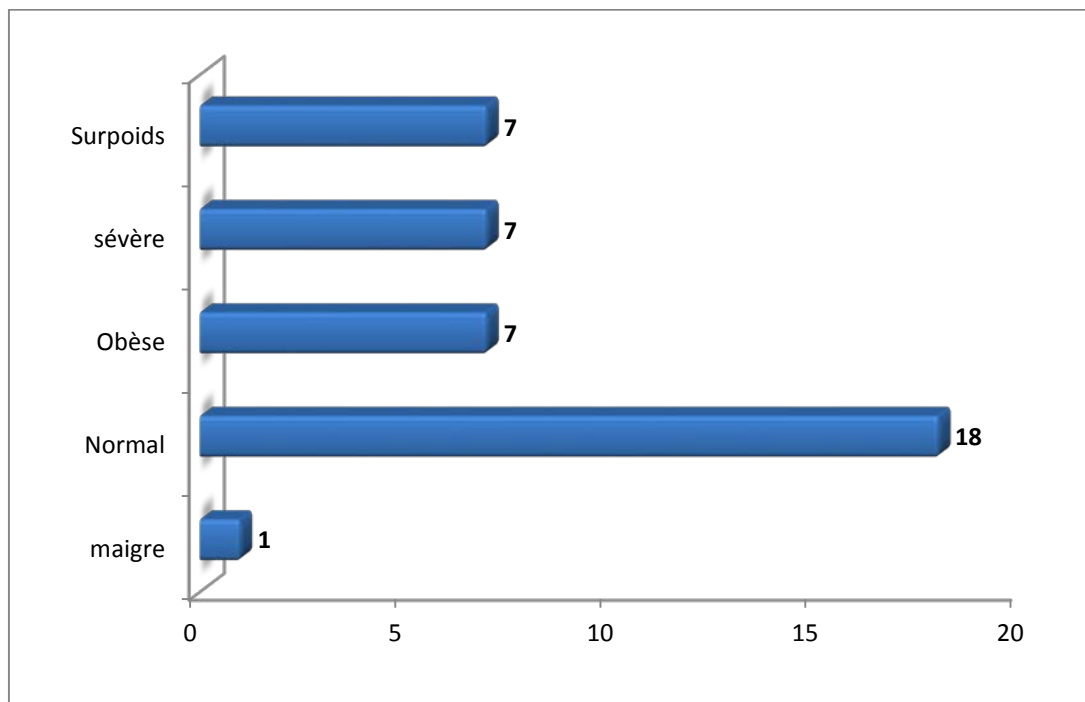


Figure 49 : Répartition des cas selon l'IMC et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

La moyenne de BMI est de 27,38 avec des limites allant de 16 jusqu'à 53, chez le groupe QT long la moyenne est de 26,42 et celle du groupe non allongé est de 27,39 dont la différence est non significative.

Tableau 22 : Répartition selon HTA et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT)

HTA	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
oui	19	110
non	19	95

P=0,405

Tableau 23 : Répartition selon dyslipidémie et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT)

Dyslipidémie	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
oui	11	96
non	26	102

P=0,06

Tableau 24 : Répartition selon le tabac et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT)

Tabac	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
oui	4	19
non	32	170

P=0,893

Tableau 25 : Répartition selon l'activité physique et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT)

Marche 30min /j	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
oui	4	42
non	20	103

P=0,893

Tableau 26 : Répartition selon les ATCD familiaux et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

ATCD familiaux	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
oui	5	37
non	17	88

P=0,61

Tableau 27 : Répartition selon IPS et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

IPS	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
AOMI	12	49
Artère incompressible	11	60
NORMAL	17	105

P=0,65

Le niveau de l'IPS corrélé avec la sévérité de l'artériopathie et son association avec un QT allongé, on note 12 cas d' AOMI et 11 cas avaient des artères incompressibles associés a un QT long.

Tableau 28 : Répartition selon le score DN4 et l'intervalle QT.

(Septembre 2014-Mai 2015 au service de médecine interne de CHUT).

DN4	Intervalle QT	
	Allongé (n)	Non allongé (n)
DN4<4	16	118
DN4>4	24	96

P=0,05

Le score DN4, pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique et son association a l'allongement de l'intervalle QT. Dans notre série, 24 patients avaient un score DN4 positif associé à un allongement de l'intervalle QT

2.2.2.2 Tableau synthétique de l'étude univarié:

Variables	QT allongé	QT non allongé	P value
Sexe	26/14	127/87	0,51
homme / femme			
Age <50/> 50 ans	18/22	76/138	0,16
DT1 /DT2	12/28	36/175	0,05
Durée diabète	18	79	0,61
>10 Ans			
HbA1C <7% / >7%	1/39	43/171	0,03
Médicaments allongeant le QT	17	64	0,06
Insuline oui /non	25/13	107/102	0,06
ADO oui /non	20/18	144/65	0,04
HTA oui/non	19/19	110/95	0,405
Dyslipidémie oui/non	11/26	96/102	0,06
DN4 +/-	24/16	96/118	0,05

2.2.3 les différents médicaments induisant un QT long pris par les patients inclus dans l'étude :

Les médicaments allongeant le QT	Nombre de patients
Hydrochlorothiazide	45
Prégabaline	9
Amiodarone	6
Indapamide	6
Métronidazole	6
Furosémide	3
Ciprofoxacine	2
Dompéridone	2
Salbutamol	2
Carbamazépine	1
Tiotropium	1
Bromazépan	1
Périndopril	1
Hydroxychloroquine	1
Sulpiride	1
Sildénafil	1
Olanzapine	1
Halopéridol,	1
Lévomépromazine	1

Parmi les 256 patients, 35,5 % étaient sous thérapeutique susceptible d'allonger l'intervalle QT.

2.3 Discussion :

Le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. Ainsi, en Algérie sa prévalence est en pleine progression rapide.

L'intervalle QT corrigé allongé est prédictif de cause de mortalité cardiovasculaire chez les personnes en bonne santé et essentiellement chez ceux avec une condition prédisposant y compris le diabète

Notre étude est transversale réalisée au niveau du service de médecine interne CHU Tlemcen durant une période de 9 mois allant du 1 septembre 2014 au 31 mai 2015 concernant 256 patients diabétiques adultes dont l'âge moyen est de 53 ans avec des limites allant de 16 à 84ans et une prédominance féminine soit un sexe ratio=0,65 .

A notre connaissance, il s'agit de la toute première série de malades diabétiques ayant une mesure régulière de l'intervalle QT sur ECG de surface et une recherche minutieuse sur les médicaments allongeant le QT pris par ces patients.

Ainsi, les limites de notre étude sont des limites classiques, il s'agit de certaines conditions de l'expérimentation :

- La petite taille de la population échantillonnée.
- L'échantillonnage non aléatoire.
- La durée courte de l'étude.
- L'absence de données antérieures sur le statut de l'intervalle QT chez les patients inclus dans notre étude.
- L'analyse multivariées par le modèle de régression logistique binaire n'est pas adaptée a e type d'étude « transversale » du fait qu'il ne s'agit pas d'une étude étiologique.

Dans notre série, on a trouvé 15,6 % des cas soit 40 patients avec un QT allongé.

SARA G et al [112] en 2007 avaient trouvé 60,31% des cas de QT long à propos de 2346 patients, SAWICKI et al [113] avaient trouvé 5% de cas de QT allongé à propos de 85 patients, ainsi XIANG Li et al [127] en 2012 avaient trouvé 30% de QT long à propos de 3156 patients chinois.

La différence de ces pourcentages ça doit être due aux caractéristiques de la population étudiée, essentiellement à la taille de l'échantillon.

Dans notre étude, on a trouvé 80,1% des patients avec un diabète type 2.

Le type 2 du diabète c'est la forme la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2002a. [2]

Dans notre étude on observe une prédominance du sexe féminin avec 10% des cas de QT long avec seulement 5% des cas de sexe masculin avec $P=0,51$

Comme plusieurs auteurs [48, 49, 63, 66, 83], cette prédominance du sexe féminin a été démontrée.

Depuis environ 90 ans, BAZETT [66] a constaté des différences électrocardiographiques entre les hommes et les femmes et a noté que les femmes avaient un intervalle QT corrigé (QTc) légèrement mais significativement plus long que les hommes, bien qu'elles aient une Fc de repos plus rapide [63].

Par ailleurs, il a été également démontré par KAWASAKI et al [83]. Que les femmes sont plus susceptibles que les hommes à développer des torsades de pointes (TdP) dans plusieurs situations favorisant l'allongement de l'intervalle QT. Depuis, plusieurs études ont confirmé ces observations et ont conclu à l'existence de différences de la durée et de l'aspect de la repolarisation entre les deux sexes sur l'ECG de surface. [77,84]

Nos résultats se rapprochent de ceux de HAARMARK et al. [83] MERRI et al. [84] MASON et al. [114] RAUTAHARJUA et al.[89] à propos de la moyenne de QTc chez les deux sexes ou le QT calculé corrigé de notre étude est légèrement supérieure chez le sexe féminin que le sexe masculin.

Cette différence entre les genres est variable en fonction de l'âge. Elle est de 6 à 10 ms chez les sujets âgés et de 12 à 15 ms chez l'adulte jeune. Globalement, les différences liées au genre deviennent minimales après l'âge de 40 ans et disparaissent chez l'homme et la femme âgés [126].

MOLNAR et al. [90] ont évalué la variabilité de l'intervalle QTc pendant le nyctémère chez 21 sujets sains âgés entre 36 et 76 ans et ont observé que les femmes dépassent plus fréquemment la valeur seuil de 450 ms. Les données de l'étude FRAMINGHAM confirment ces données [73].

SAGIE et al. [73] ont mesuré l'intervalle QTc chez 5018 sujets sans cardiopathie sous-jacente et ont constaté que les femmes ont un QTc plus long.

Cette différence liée au genre de la repolarisation est probablement liée au niveau de concentration sanguine des hormones sexuelles, puisque la différence liée au sexe de l'intervalle QTc n'apparaît qu'après la puberté [85,89].

MANGONIE et al. [77] ont constaté que seules les femmes jeunes (< 65 ans) ont un QTc plus long que les hommes. Les femmes âgées avaient un QTc moyen similaire aux hommes du même âge.

Cela supporte encore l'hypothèse hormonale dans la différence du QTc entre les deux sexes et qui est absente avant la puberté et disparaît après la ménopause.

De nombreux auteurs ont confirmé la présence d'une corrélation positive entre QTc et l'âge. Une augmentation progressive de l'intervalle QTc avec l'âge est observée. [77,78]

Dans notre étude la tranche d'âge >50 ans été la plus touché par l'allongement de QTc, ce qu'est similaire aux données de la littérature. [77,78]

Cette relation entre l'âge et l'intervalle QT peut s'expliquer par le vieillissement cardiovasculaire observé chez les sujets âgés et en bonne santé. Cela inclut l'hypertrophie cardiaque (en dehors d'une hypertension artérielle systémique), la fibrose myocardique cardiaque et l'activation neurohormonale qui s'observent avec l'âge.

L'hypertrophie cardiaque observée chez le sujet âgé est due essentiellement à l'augmentation de la taille des myocytes. Ce dernier phénomène est associé à un allongement du potentiel d'action transmembranaire et peut expliquer l'allongement de l'intervalle QT chez le sujet âgé.

Dans l'étude de SCHOUTEN et al [119] l'âge moyen été de 52 ans ce qui porche a celui de notre étude alors que dans l'étude de EURODIAB cohort [112], l'âge moyen été de 37 ans plus ou moins 10ans à propos de 2346 patients et de 40 ans plus ou moins 11ans dans celle de SAWICKI et al [113].

En raison de la dépendance de l'intervalle QTc du sexe et de l'âge, MASON et al. [114] ont critiqué les normes publiées antérieurement, qui ne prennent pas en considération l'influence du genre et de l'âge pour définir les valeurs normales.

Les médicaments sont les principaux responsables du QT long acquis. Le nombre de molécules identifiées comme pouvant à des degrés divers altérer la repolarisation ne cesse d'augmenter [48,114].

L'incidence est considérable : une étude anglo-italienne [102] a évalué à 2 à 3 % des prescriptions pour les médicaments non cardiaques. Cependant, l'incidence exacte reste imparfaitement connue.

La plus part des auteurs ont souligné que l'allongement acquis de l'intervalle QT est essentiellement de cause pharmacologique. [66]. Le risque de la complication létale d'un QT long a été l'une des raisons les plus fréquentes de retrait d'un médicament après sa mise sur le marché depuis les années 90 [115]

Une liste des médicaments est actualisée régulièrement sur le site *cardiblemeds* [117] en fonction du niveau de risque de la survenue d'une torsade de pointe : congénital , certain, possible ou conditionné (hypokaliémie, hypomagnésémie , hypocalcémie , cardiopathie pré existante) dont la majorité est d'utilisation fréquente peuvent allonger l'intervalle QT chez les sujets sains , réalisant le syndrome du QT long acquis médicamenteux.

les classe des médicaments impliqués sont : les antiarythmique , antibiotique, antihistaminique, antidépresseurs, diurétique et certaines antimycosique [116]

Dans notre étude on compte 17 cas avec un QT long et sous au moins un médicament allongeant le QT avec un $P=0,06$

Dans l'étude de STRAUS et al. [122] a propos de 3105 hommes et 4878 femmes d'âge moyen de 55 ans et ils ont été suivi sur 6,7 ($\pm 2,3$) ans. Dans cette cohorte 125 morts subites ont été observées et reliées à un effet pro-arythmogène du traitement.

Heureusement chez nos patients aucun cas de mort subite n'a été enregistré.

La répartition selon le mode d'orientation nous a permet de penser qu'il existe une différence entre les patients qui présentent un déséquilibre important du diabète (patients hospitalisés : cétose, acidocétose...) et patients stables (orientés par le biais de la consultation).

Dans notre étude on compte 24 cas de QT long chez des patients hospitalisés alors que seulement 16 cas orientés par le biais de la consultation dont la différence est significative ($p=0,02$).

Le diabète est reconnu dans la littérature comme un facteur de risque très fréquemment rencontré.[120]

La prévalence de l'intervalle QT prolongé est plus élevée chez les patients avec le diabète de type 1 ou de type 2 par rapport aux patients sans diabète [132].

Plusieurs facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QTc chez les patients atteints de diabète ont été cités dans la littérature y compris l'âge [132 ,133], le sexe [135], les composants de l'insuline syndrome de résistance tels que l'IMC [20, 21], la durée du diabète, le type de diabète, l'hypertension [132, 135, 137], la concentration d'insuline [136, 138, 40], l'hyperglycémie [140], des complications microvasculaires diabétiques telles que rétinopathie diabétique [134] et la neuropathie

Les études ont bien démontré l'association entre un QT allongé et la mortalité dans le diabète type 1 et type 2. [118].

Dans notre étude un QTc long est rencontré chez des diabétiques type 2 plus que le type 1 avec une différence significative.

La prévalence de l'allongement de QT a été rapporté par une étude de XIANG Li et al [127] en 2012 , alors 16% de patients diabétique type 1 avaient un QT long [5] et 26% diabétiques type 2 [13]. Nous rapportons ici que la prévalence de l'intervalle QTc prolongé était de 30,1% chez les patients chinois avec le diabète de type 2.[127] , ceux qu'est similaire a nos résultats.

Plusieurs étude [118, 119, 120] ont prouvés une corrélation entre l'ancienneté du diabète et l'allongement de l'intervalle QT, dans notre étude il y'a 18 cas de QT long avec un diabète qui évolue de plus de 10 ans.

Chez notre population la moyenne de la durée de diabète est de 9,2 plus ou moins 8 ans et on observe une légère différence ou la moyenne est plus élevée chez le groupe avec QT long.

SAWICKIE en 1996 et SARA. G en 2007 ont prouvé que la moyenne de la durée de diabète est plus importante chez des patients avec un QT allongé. Ceci confirme nos résultats.

Une des plus marquantes fréquences dans notre étude été celle des patients avec un taux d'hémoglobine glyquée >7%, on compte 39 patients qui avaient un QT long soit plus de 97% de la totalité des patients avec un QT allongé et seulement un seul patient avec un QT non allongé. Dont une corrélation significative a été observée $p=0,030$.

La majorité des auteurs [112, 119, 121] ont confirmé cette corrélation entre le taux d'hémoglobine glyquée et l'allongement de l'intervalle QT.

En effet, une mesure de l'intervalle QT systématique et son association au taux d'hémoglobine glyquée est recommandée.

Ainsi, dans notre étude on observe une légère augmentation des chiffres des glycémies capillaires a jeun dans le groupe des patients avec un QT long soit environ 2g/l alors qu'elle est d'environ 1,70g/l chez le groupe de patients avec un QT non allongé.

Il est démontré [123, 124] que le déséquilibre du diabète est un facteur de risque dans le syndrome de QT long qu'il soit acquis ou congénital.

Dans notre série, un allongement de l'espace QT a été observé chez 25 patients sous insulinothérapie, et 13 patients avait un QT non allongé avec un $p=0,06$.

Dans ce cas, on parle d'un pseudo QT long dû à l'hypokaliémie suite à l'insulinothérapie qui se corrige rapidement après suppléments par le potassium.[131]

Cette hypokaliémie peut être bien tolérée par les malades mais elle peut avoir un pronostic vital si elle est sévère.

Le prolongement de QT et l'obésité sont associés à l'arythmie ventriculaire et mort subite cardiaque. La relation entre eux n'est pas claire. [125]

Plusieurs études ont démontré que l'obésité provoque des changements structurels dans le cœur qui peut influencer sa fonction. En outre, l'obésité morbide est associée à un allongement de l'intervalle QTc qui peut entraîner des arythmies et la survenue de la mort subite [125]

Dans notre étude, chez le groupe avec QT long la moyenne de l'IMC est de 26,42 et celle du groupe non allongé est de 27,39 dont la différence est non significative. Ce qui rejoint l'étude de SARA. G et al [112] à propos de 1415 patients qu'avaient trouvé une moyenne de 23,6 chez le groupe avec QT non allongé et 23,3 chez le groupe avec QT allongé dont la différence est non significative.

Les troubles du rythme cardiaque pourraient être en cause dans l'augmentation de la mortalité associée à une neuropathie autonome cardiaque.[128]

Un allongement du segment QT corrigé a été observé chez des diabétiques atteints de NAC, tout particulièrement chez ceux décédés dans les trois années suivant l'exploration [129].

P. VALENSI et al avaient étudié les variations du segment QTc sur des enregistrements Holter de 24 h et avaient observé que la NAC s'associe à un allongement du QTc significativement plus fort la nuit que le jour, alors que le profil est inverse chez les sujets sains et les diabétiques indemnes de NAC [130].

Le syndrome du QT long idiopathique est caractérisé par des épisodes récurrents de syncope ou d'arrêt cardiaque dus à des torsades de pointe. Similairement la NAC pourrait ainsi exposer à des arythmies ventriculaires malignes et à la mort subite.[128]

Le score DN4, pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique et son association à l'allongement de l'intervalle QT.

Dans notre série, 24 patients avaient un score DN4 positif associé à un allongement de l'intervalle QT et 16 cas avaient un Score DN4 positif mais avec un QT non allongé avec un $p=0,05$, ce qui rejoint les données de la littérature.

Parmi nos patients, 91 étaient sous thérapeutique susceptible d'allonger l'intervalle QT.

Les médicaments induisant un QT long acquis utilisés durant la période de l'étude sont principalement Hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique), Prégabaline (Antiépileptique), Amiodarone(antiarythmique), Indapamide (diurétique thiazidique), Métronidazole (antiparasitaire), Furosémide (Diurétique de l'anse), Ciprofloxacine (Fluoroquinolone), Dompéridone (stimulants de la motricité intestinale/un antagoniste de la dopamine), Salbutamol (Agonistes sélectifs Beta- 2 adrénergique).

Le facteur de risque principal associé qui a pu être retrouvé par analyse multivariée de l'allongement du QTc > 440 ms qui multiplie par trois le risque de mort subite après ajustement pour l'âge, le sexe, le BMI, le niveau de pression artérielle, de cholestérol, le diabète, un antécédent d'infarctus, l'insuffisance cardiaque et la fréquence cardiaque. Dans cette étude, le risque relatif de décès est multiplié par 8 au-delà de 68 ans.[51]

Les effets indésirables létaux sont la cinquième cause de décès aux États-Unis [51]. L'augmentation de la pathologie iatrogène est supérieure à l'augmentation des hospitalisations toutes causes confondues. Ainsi, en 2005, il y'avait 76 692 admissions pour iatrogénie en Angleterre [51].

La polymédication augmente le nombre d'effets indésirables et d'interactions graves voire mortelles. La mesure de l'intervalle QT est une approche ancienne, reconnue, établie du risque pro-arythmique d'une molécule. Cependant, des facteurs additionnels génétiques et environnementaux viennent se surajouter à l'effet propre des médicaments.[51]

Par conséquent la mesure de l'intervalle QT est un marqueur imparfait car d'autres mécanismes coexistent pour expliquer les effets indésirables, en particulier proarythmiques des médicaments [8].

Cependant il serait judicieux de compléter cette étude par des recherches plus ciblées par molécules afin d'apporter tous les explications nécessaires.

La majorité des résultats obtenus se rapprochent aux données de la littérature.

Conclusion

Conclusion :

La toxicité médicamenteuse sous forme d'effet proarythmique, en particulier pour des médicaments non cardiovasculaires ou cardiovasculaires non antiarythmiques est un domaine relativement nouveau pour lequel les risques peuvent être élevés, difficile à prédire et sont associés à une surmortalité non négligeable.

L'intervalle QT en tant que marqueur de la stabilité électrique du myocarde doit être calculer et ajuster à tous les facteurs physiologiques influençant, en particulier la Fc, le genre et l'âge.

La formule de correction de Bazett est la plus employée et reste fiable, surtout lorsque les règles de mesure sont respectées. Sa large diffusion au sein des médecins, quelle que soit leur spécialité, rend cette formule d'ajustement, le *gold standard* de l'évaluation de la repolarisation ventriculaire.

Sur le plan scientifique, la mesure précise de l'intervalle QT, la détection et la classification de la susceptibilité individuelle des patients restent des difficultés encore mal ou non résolues.

Si la preuve est donnée par différents auteurs que les patients diabétiques ont un risque accru de mourir en raison de causes cardiaques. La mesure précise du QT est impérative chez ce groupe de patients afin d'identifier les personnes à risque.

L'identification des personnes à risque, les médicaments qui allongent l'intervalle QT et la surveillance de cet intervalle permettent de réduire le risque de torsades de pointe et de mort subite.

Il est important de connaître la liste actualisée des médicaments allongeant le QT avant toute prescription. *COMBINED LISTE OF DRUGS THAT PROLONG QT AND/OR CAUSE TORSADE DE POINTES* www.crediblemeds.org octobre 5 .2014

1. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006
2. OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2002a. Diabète sucré. Aide-mémoire ; N°138.
3. Raccach D., 2004. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*; 1 : 29-42.
4. Buysschaert M., Hermans M.P., 1998. Critères révisés et nouvelle classification des diabètes sucrés. *Louvin Med.*; 117: 1-6.
5. Calop J., Limat S., Frnandez C., 2008. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson ; 3^{ème} Ed. Masson Paris :417-427.
6. Alberti K.G., Zimmet P.J., 1998. Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.*, 15 (7): 539-553.
7. ADA (American Diabetes Association), 2008. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 31(1): S55-S60.
8. Belhadj M-2003, le diabète chez les Touaregs ,IDF-EASD, abstract1370 paris2003.
9. Sachon C, Cornet P., Grimaldi A., 2004. Diagnostic du diabète. In *Diabète de typeII*, coordonné parGrimaldi A. EMC référence, Elsevier, Paris : 83-101.
10. ADA (American Diabetes Association), 2007. Standards of medical care in diabetes- 2007. *DiabetesCare*; 30 (1): S4-S41.
11. Barceló A., 1996. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement: VIII. Diabète sucré non-insuline-dépendant. *Maladies chroniques au Canada* ; 17(1) : 1-21.
12. OMS (Organisation mondiale de la santé), 2011. Diabète. Aide-mémoire ; N°312
13. Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J., 2011. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* ; 94: 311-321.

14. Halimi S., Benhamou P.Y., 1997. Critères diagnostiques du diabète non insulino-dépendant et dépistage dans la population générale, diagnostic et traitement. In médecine thérapeutiques ; vol.3hs.
15. Rodier M., 2001. Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique ; 25 (2) : 5-18.
16. Grimaldi A., 1999. Diabétologie. Questions d'internat. CHU-PS : 15-23 ; 99-129.
17. Drouin P., Blickle J.F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P.J., Daninos J.M., Balarac N., Sauvanet J.P., 1999. Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. Diabète et Métabolisme. Paris ; 25(1) : 72-83.
18. Naylor C.D., Sermer M., Chen E., Farine D., 1997. Selective screening for gestational diabetes mellitus. N. Engl. J. Med.; 337 (22): 1591-1596.
19. ADA (American Diabetes Association), 1997. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care; 21 (sup.1): 5-19.
20. Maugendre D., Yaouanq J., Guilhem I., Campion L., Lorcy Y., Leguerrier A.M., Allannic H., 2007. Etiologie et physiopathologie des diabètes secondaires. In: Encyclopédie Médico-chirurgicale. Endocrinologie-Nutrition. Editions scientifiques et médicales, Elsevier Masson SAS ; 10-366-D-20 :6.
21. Capet F., Debaille R., Tafforeau J., Van-Oyen H., 1999. Situation Actuelle et Eléments pour le développement d'une Politique de Santé : diabète épidémiologie. CROSP ; 19 (1-12) : 27-28.
22. Orban J.C., Ichai C., 2008. Complications métaboliques aiguës du diabète. Réanimation ; 17 : 761-767.
23. Raccach D., 2004. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie; 1 : 29-42.
24. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group), 1998. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet; 352: 837-853.

25. ANAES (l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), 2000. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Service des Recommandations et Références Professionnelles. Paris; ISBN: 2-910653-73-0.
26. Henquin J.C., 2005. Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 : mode d'action des médicaments d'aujourd'hui et de demain. *Louvain Med.* ; 124 : S39-S46.
27. Thissen J.P., Buysschaert M., 2005. Actualités dans le traitement polymédicamenteux du diabète sucré de type 2. *Louvain Med.*; 124 : 5-13.
28. Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Meas T., Guillausseau P.J., 2007. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *Diabétologie ; Presse Med.*; 36 (2) : 69-78.
29. Faure S., 2009. Une nouvelle cible pour les sulfamides hypoglycémisants. *Actualités pharmaceutiques* ; 48 (491) : 10.
30. Saloranta C., Hershon K., Ball M., Dickinson S., Holmes D., 2002. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 87 (9): 4171-4176.
31. Blicklé J.F., 2004. Actualités sur les traitements oraux du diabète. Coordonné par Grimaldi A ; EMC référence, Elsevier, (Paris) : 209-221.
32. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R., 2002. Metformine: An Update. *Ann Intern Med.*137: 25-33.
33. Girard J., 2001. Mécanismes d'action des thiazolidinediones. *Diabetes Metab.*; 27: 71-8.
34. Hermans M.P., Buysschaert M., 2005. Une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux: les Glitazones. *Louvain Med.* ; 124 : 89-95.
35. Bosquet F., Hartemann-Heurtier A, 2004. Insulinothérapie dans le diabète de type 2. *EMC Endocrinologie*; 1 : 55-65.
36. Archambeaud F., 2008. Actualités thérapeutiques dans le diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* ; 14 : 13-17.
37. Vilsboll T. et Holst J.J., 2004. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*;47 : 357-366.

38. Stonehouse A.H., Holcombe J.H., Kendall D.M., 2006. Management of type 2 diabetes: the role of incretin mimetics. *Expert Opin Pharmacother.*; 7: 2095-2105.
39. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G., 2007. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 298:194-206.
40. Tan K., pillon F., 2009. Les incrétines, une nouvelle stratégie pour traiter le diabète de type 2. *Pratique thérapeutique, Actualités pharmaceutiques* ; 481 : 21-22.
41. De-Miguel-Yanes J.M., Manning A.K., Shrader P., McAteer J.B., Goel A., Hamsten A., Procardis F.C.S., Florez J.C., Dupuis J., Meigs J.B., 2011. Variants at the endocannabinoid receptor CB1 gene (CNR1) and insulin sensitivity, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*; 19(10): 2031-2037
42. CEEDMM Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques Diabète sucré de type 1 et type 2 /2010-2011
43. Halimi S., 2005. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le diabète de type 2? *Presse Med*; 34: 1287-1292.
44. Diabetes Care Silvio E. Inzucchi, John B. Buse, Ele Ferrannini, Anne L. Peters, Richard Wender, Richard M. Bergenstal, Michaela Diamant, Michael Nauck, Apostolos Tsapas and David R. Matthews January 2015
45. Ary L. Goldberger, Harrison's Online Part 10. Disorders of the Cardiovascular System Section 2. Diagnosis of Cardiovascular Disorders Chapter 228. *Electrocardiography*.2003
46. François Pillon , Arythmies par anomalies de l'espace QT et médicament , *Actualités pharmaceutiques* n° 518 Septembre 2012.
47. C. Barnay, J. Taieb, R. Morice, B. Jouve, Y. Rahal, T. Benchaa, A. Alfares, C. Lenaers, L. Boulain, E. Pizigo , QT long acquis : un problème envahissant ? *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 55 (2006) 321–327.
48. Dan M. Roden, M.D Drug-Induced Prolongation of the QT Interval *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
49. S. Ouali*, H. Ben Salem , R. Gribaa , S. Kacem , S. Hammas , S. Fradi , E. Neffeti, F. Remedi, E. Boughzela L'intervalle QT: standardisation, limites et interprétation , *Annales de cardiologie et d'angéiologie* 61(2012)42-48 .
50. Etienne Delacretaz, Médicaments et long QT. *Forum Med Suisse* . 2007;7:814–819.

51. J.-L. Pasquié*^{1,2}, F. Massin¹, F. Leclercq, T.-T. Cung J.-M. Davy, R. Grolleau , Les effets pro-arythmiques des médicaments, Archives of Cardiovascular Diseases Supplements (2010) 3 207-212.
52. Nicole Sekarski, Tatiana Boulos, Stefano Di Bernardo, Lausanne, Médicaments et QT long, Vol. 19 No. 4 2008.
53. Natalie K. Cox, RN Staff Nurse • Coronary Care Unit • McLeod Regional Medical Center • Florence, S.C. The QT interval: How long is too long 2011
54. Barbara A. Liu, M.D., and David N. Juurlink, M.D., Ph.D. Drugs and the QT Interval — Caveat Doctor , September 10, 2004.
55. J.M. Lupoglazoff ,I. Denjoy, P. Guicheney, A. Casasoprana, P. Coumel , Syndrome du QT long congénital, Arch Pédiatr 2001 ; 8 : 525-34.
56. Nicolas Amabile, Electrocardiogramme : Indications et interprétation (309) Octobre 2005 (mise à jour 2007-2008)
57. Rutishauser W. et Sztajzel J., Cardiologie Clinique. 2e édition. Masson, 2004
58. David E Newby et Neil R Grubb, éditions Elsevier : Cardiologie 2009 83
59. Elsevier Masson SAS ,Médecine d'urgence, p. 609-620. 2007
60. Collège National des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires 2010-2011
61. 5 Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, Danilo P Jr, Rosen MR. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)blocking drugs. Circulation. 2001;103:2207–12.
62. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. J Clin Invest. 2005;115:2025–32.
63. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiogram. Heart 1920;7:35–70.
64. Postema PG, De Jong JSSG, Van der Bilt IAC, et al. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. 2008;5:1015–8. Heart Rhythm

65. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;43:1–45.
66. Malik M. Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval proplongation. *J Electrocardiol* 2004;37:25–33.
67. Al Khatib SM, La Pointe NMA, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT-interval? *JAMA* 2003;289:2120.
68. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome : an update. *Circulation*. 1993 ; 88 : 782-4.
69. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati E, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995 ; 92 : 2929-34.
70. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, Valenzuela C, Delpon E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004;62:9–33.
71. Thomas D, Karle CA, Kiehn J. Modulation of HERG potassium channels by drug action. *Ann Med* 2004;36(Suppl 1):41–6.
72. Fridericia LS. Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und beiherzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53:469–86.
73. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham heart study). *Am J Cardiol* 1992;70:797–801.
74. Hodges M, Salerno D, Erlie D. Bazett's QT correction reviewed – evidencethat a linear QT correction for heart is better. *J Am Coll Cardiol* 1983;12:684–90.
75. Rautaharju P, Zhang ZM. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1211–8.
76. LauCP, Freedman AR, Fleming S, et al. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response To abrupt changes in pacing rate. *CardiovascRes* 1988;22:67–72
77. Mangoni AA, Kinirons MT, Swift CG, et al. Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing* 2003;32:326–31.

78. Su HM, Chiu HC, Lin TH, et al. Longitudinal study of the ageing trends in QT interval and dispersion in healthy elderly subjects. *Age Ageing* 2006;35:636–8.
79. Burns TR, Klima M, Teasdale TA, Kasper K. Morphometry of the aging heart. *Mod Pathol* 1990;3:336–42.
80. Capasso JM, Malhotra A, Remily RM, et al. Effects of age on mechanical and electrical performance of rat myocardium. *Am J Physiol* 1983;245:H72–81.
81. Pfeifer MQ, Weinberg CR, Cook D, et al. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am J Med* 1983;75:249–58.
82. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol* 2010;43:31–9.
83. Kawasaki R, Machado C, Reinohel J, et al. Increased propensity of women to develop torsades de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:1032–8.
84. Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 1989;80:1301.
85. Surawicz B, Parikh SR. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1870–6.
86. Burke JH, Ehlert FA, Kruse JT, et al. Gender-specific differences in the QT interval and the effect of autonomic tone and menstrual cycle health adults. *Am J Cardiol* 1997;79:178–81.
87. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes L. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. *Circulation* 2009;119:e241–50.
88. Rautahrju PM, Zhang ZM, Prineas R, et al. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol* 2004;93:1017–21.

89. Rautaharju PM, Prineas RJ, Kadish A, et al. Normal standards for QT and QT subintervals derived from a large ethnically diverse population of women aged 50 to 79 years (The Women's Health Initiative [WHI]). *Am J Cardiol* 2006;97:730–7.
90. Molnar J, Zhang F, Weiss J, et al. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:76–83.
91. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsades de pointes due to non –cardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine* 2003;82:282-290
92. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsades de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22:39–43.
93. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guideline. *Circulation.* 2006;114:e385–484.
94. *Folia Pharmacotherapeutica* ,novembre 2012 ,Allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes d'origine médicamenteuse.
95. e-news médecin- pharmacien, allongements de l'intervalle QT induits par les médicaments , décembre 2011.
96. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.* 8th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill; 2012.
97. Chisholm-Burns MA, Wells BG , Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT: *pharmacotherapy principles and practice.* 2nd edition. Columbus (OH): McGraw-Hill; 2010.
98. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro C: *pharmacotherapy handbook.* 8th edition. Columbus (OH): McGraw-Hill; 2011.
99. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 12th edition. Columbus (OH): McGraw-Hill; 2011. [7+100]

100. Harvey AH, Champe PC: Pharmacology, 4th Edition. Lippincott's Illustrated Reviews; 2008.
101. Risk of QT prolongation and torsades de pointes with psychotropic drugs. In: Camm AJ, Malik M, Gap YG, editors. Acquired long QT syndrome. Malden (USA): Blackwell Futura; 2004. p. 102 .
102. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N, Ferguson J. QTc and psychotropic drugs. *Lancet* 2000;356:75–6.
103. El-Sherif N, Chinushi M, Caref EB, Restivo M. Electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsades de pointes tachyarrhythmias in the long-QT syndrome: detailed analysis of ventricular tridimensional activation patterns. *Circulation* 1997;96:4392–9.
104. Camm AJ, Malik M, Gap YG, editors. Acquired long QT syndrome. Malden (USA): Blackwell Futura; 2004.
105. Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ, Hajj-Ali R, Konecki J, Andrews M. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. *Am J Cardiol* 1997;80:1168–73.
106. Lupoglazoff JM, Bedu A, Faure C. Long QT syndrome under cisapride in neonates and infants. *Arch Pediatr* 1997;4:509–14.
107. Coumel P. Safety of bepridil: from review of the European data. *Am J Cardiol* 1992;69:75D–78D.
108. Hoehns JD, Fouts MM, Kelly MW, Tu KB. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 862–866.
109. Moss AJ. The QT Interval and Torsade de Pointes. *Drug Safety* 1999 ; 21 (Suppl. 1) : S5-S10.
110. véronique barette ,Comment composer avec une association de deux médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT ? *Le Médecin du Québec*, volume 38, numéro 7, juillet 2003.
111. Shah RR. Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes. *J Electrocardiol* 2005; 38:10–18
112. SARA. G , GRAZIELLA.B, EMMA. L ,GABRIELLA.G,VALENTINA.L, NISH.C , The EURODIAB Prospective Complications Study Incidence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval in Type 1 Diabetes 2007 .

113. ET. Sawicki, R. D/ihne, R. Bender, M. Berger, Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy .2000 .
114. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, et al. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol* 2007;40:228–34.
115. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology *Eur Heart J*. 2000;21:1216–31.
116. C.Barnay .acquired long QT syndrome :a preoccupying problem ?service de cardiologie et angéiologie 55(2006) 321-327.
117. COMBINED LISTE OF DRUGS THAT PROLONG QT AND /OR CAUSE TORSADE DE POINTES www.crediblemeds.org octobre 5 .2014
118. ET. Sawicki , prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic neuropathy , medical departement of metabolic Diseases and nutrition (WHO Collaborating centre for diabetes),Heinrich-Heine university .Dtisseldorf. Germany , *diabetologia*(1996)39,77-81.
119. E G Schouten, J M Dekker, P Meppelink, F J Kok, J P Vandenbroucke and J Pool QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *the American Heart Association*(octobre 2014)1524-4539.
120. Gregory O, BS, Arthur J. Moss, MD, Christian Jons, MD, Scott McNitt, MS, Jamie Mullally, BS, Thomas Fugate, BS, Ilan Goldenberg, MD, Wojciech Zareba, MD, PhD, Jennifer L. Robinson, MS, and for the Investigators from the U.S. Portion of the International Long QT Syndrome Registry Influence of Diabetes Mellitus on Outcome in Patients Over 40 Years of Age with the Long QT Syndrome *Am J Cardiol*. 2010 January 1; 105(1): 87.
121. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH: Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 18:199 –205, 2001
122. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van de Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;17:47:362-7.
123. Day CR James OFW, Butler TJ, Campbell RWF (1993) QT prolongation and sudden cardiac death in patients with al-coholic liver disease. *Lancet* 341

124. Vlay SC, Mallis GI, Brown EJ, Cohn PF (1984) Documented sudden cardiac death in prolonged Q-T syndrome. *Arch Intern Med* .
125. Arslan E, Yiğiner O, Yavaşoğlu I, Özçelik F, Kardeşoğlu E, Nalbant S Effect of uncomplicated obesity on QT interval in young men. *Pol Arch Med Wewn*. 2010 Jun;120(6):209-13.
126. Visken S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize long Qt when the yseeone .*Heart Rhythm* 2005;2:569–74.
127. Xiang Li, Hui Ren, Zhang-rong Xu, Yan-jun Liu, Xiao-pin Yang, and Jian-qin Liu , Prevalence and Risk Factors of Prolonged QTc Interval among Chinese Patients with Type 2 Diabetes ; Hindawi Publishing Corporation, *Experimental Diabetes Research* , Volume 2012, Article ID 234084, 6 pages doi:10.1155/2012/234084
128. P. VALENSI, J.R ATTALI *Diabetes & Metabolism* p. 351 Vol 23, N° 4 - septembre 1997.
129. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*, 1991, 34, 182-185.
130. Johnson N, Maisonblanche P, Badilini F, Attali JR, Coumel P, Valensi P. Modulation autonome de la repolarisation ventriculaire chez les patients diabétiques. *Diabetes Metab*, 1996, 22, XVII.
131. Mounir .G traitement des dyskaliémie 2010.www.efurgences.net
132. M. Veglio, S. Giunti, L. K. Stevens, J. H. Fuller, and P. C. Perin, “Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM complications study group,” *Diabetes Care*, vol.25,no.4,pp. 702–707, 2002
133. S. M. A. Sohaib, O. Papacosta, R. W. Morris, P. W. Macfarlane, and P. H. Whincup, “Length of the QT interval: determinants and prognostic implications in a population-based prospective study of older men,” *Journal of Electrocardiology*, vol. 41, no. 6, pp. 704–710, 2008.

134. N. K. Subbalakshmi, P. M. Adhikari, K. N. Sathyanarayana Rao, and P. S. Jeganathan, "Influencing factors of QTc among the clinical characteristics in type 2 diabetes mellitus," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 88, no. 3, pp. 265–272, 2010
135. A. Festa, R. D'Agostino, P. Rautaharju, L. Mykkänen, and S. M. Haffner, "Relation of systemic blood pressure, left ventricular mass, insulin sensitivity, and coronary artery disease to QT interval duration in nondiabetic and type 2 diabetic subjects," *American Journal of Cardiology*, vol. 86, no. 10, pp. 1117–1122, 2000
136. J.M.Dekker, E.J.M.Feskens, E.G.Schouten, P.Klootwijk, J. Pool, and D. Kromhout, "QTc duration is associated with levels of insulin and glucose tolerance: the Zutphen elderly study," *Diabetes*, vol. 45, no. 3, pp. 376–380, 1996.
137. G. T. C. Ko, J. C. N. Chan, J. A. J. H. Critchley, and C. S. Cockram, "Cardiovascular disease in Chinese type 2 diabetic women is associated with a prolonged QTc interval," *International Journal of Cardiology*, vol. 76, no. 1, pp. 75–80, 2000.
138. A. Festa, R. D'Agostino Jr., P. Rautaharju et al., "Is QT interval a marker of subclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects, The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)," *Stroke*, vol. 30, no. 8, pp. 1566–1571, 1999.
139. T. Kazumi, A. Kawaguchi, J. I. Katoh, Y. Ikeda, K. Kishi, and G. Yoshino, "Fasting serum insulin concentrations are associated with QTc duration independent of serum leptin, percent body fat, and BMI," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 11, pp. 1917–1918, 1999.
140. V. Santini, G. Ciampittiello, F. Gigli et al., "QTc and autonomic neuropathy in diabetes: effects of acute hyperglycaemia and n3PUFA," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 17, no. 10, pp. 712–718, 2007.

Annexes

<Annexe 01 : Fiche Diabétique

Pr Ali Lounici, Service de Médecine Interne, CHU Tlemcen

ÉVALUATION DU PATIENT DIABÉTIQUE

Date de l'évaluation : _____ Médecin : _____

Nom : _____ Prénom : _____ Date de Naissance: _____ Age= _____
 (Nom de jeune fille puis épouse) Mobile : _____ Assuré (oui/non) _____

Date du diagnostic du diabète : _____ → Ancienneté= _____ Type du diabète= _____

Médicaments en cours : (posologie et durée du trt)

•
•
•
•
•
•

Facteurs de risque vasculaire : HTA (oui/non) / Dyslipidémie (oui/non) / Tabac (oui/non) / 30 mn de marche rapide par jour (oui/non)

Complications : Coronaropathie/IDM/ AVC/ AOMI/Amputation/ Insuffisance rénale/ Neuropathie/Rétinopathie

Autres Antécédents :

Familiaux : Événement majeur (IDM/AVC/Mort Subite) chez proche parent survenant avant 55 ans chez H et avant 65 chez F (oui/non)

Poids = _____ Taille = _____ BMI = _____ Tour de taille = _____ Tour du cou = _____

Pression artérielle moyenne (après 5 mn de repos) : Tour du bras = _____ → Brassard adapté
 PAS = _____ PAD = _____ Fréquence Cardiaque= _____

HbA1c= _____ Glycémies moyennes capillaires: GAJ= _____ GPP= _____

Bilan lipidique (prélèvement après 12 h de jeûne)

Cholesterol total= _____ Triglycerides= _____ HDL= _____ LDL= _____

Créatinine Plasmatique= _____ MDRD= _____ Natrémie = _____ Kaliémie = _____
 GB= _____ Hb= _____ Ht= _____ VGM= _____ CCMH= _____ Plaquettes= _____ CRP= _____
 ALAT = _____ ASAT = _____ Albuminémie = _____ Calcémie= _____

Recherche de protéine dans les urines par bandelettes = +/- Si positive → Protéinurie des 24h
 Si négative recherche de microalbuminurie = _____

Electrocardiogramme :

SV1+RV5 ou RV6=.....mm/ RaVL+SV3=.....mm/ QTc=.....ms Durée QRS=.....ms

Autres anomalies ECG:

Bilan ophtalmologique : Rétinopathie (oui/non) si oui Stade= _____ Laser (oui/non)

Sensibilité du pied : Test au monofilament normal (oui/non) Score DN4 = _____ /10

Anomalie vasculaire : Pouls pédiex et Tibial postérieur (Présent/Absent)
 Souffles (oui/non) : carotide/Abdominal/ Inguinal

Mesure de l'index de pression systolique cheville / bras =
 PAS moyenne à la cheville = _____
 PAS humérale moyenne = _____

Neuropathie autonome : Hypotension orthostatique (oui/non)/ Tachycardie (oui/non)/
 Impuissance (oui/non)/ Digestive (oui/non)/ Vessie neurogène (oui/non)

Annexe 02 : Questionnaire DN4

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piquûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

Annexe 0 3: Liste des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT

Afluzosin	Uroxatral®
Amantadine	Symmetrel® and others
Amiodarone	Cordarone® and others
Amisulpride	Solian® and others
Amitriptyline	Elavil® (Discontinued 6/13) and others
Amoxapine	Asendin® and others
Anagrelide	Agrylin® and others
Apomorphine	Apokyn® and others
Aripiprazole	Abilify® and others
Arsenic trioxide	Trisenox®
Astemizole (Off US mkt)	Hismanal®
Atazanavir	Reyataz®
Azithromycin	Zithromax® and others
Bedaquiline	Sirturo®
Bepriidil (Off US mkt)	Vascor®
Bortezomib	Velcade® and others
Bosutinib	Bosulfil®
Chloral hydrate	Aquachloral® and others
Chloroquine	Aralen®
Chlorpromazine	Thorazine® and others
Ciprofloxacin	Cipro® and others
Cisapride (Off US mkt)	Propulsid®
Citalopram	Celexa® and others
Clarithromycin	Biaxin® and others
Clomipramine	Anafranil®
Clozapine	Clozaril® and others
Cocaine	Cocaine
Crizotinib	Xalkori®
Dabrafenib	Tafinlar®
Dasatinib	Sprycel®

Desipramine	Pertofrane® and others
Dexmedetomidine	Precedex® and others
Dihydroartemisinin+piperaqueine	Eurartesim®
Diphenhydramine	Benadryl® and others
Disopyramide	Norpace®
Dofetilide	Tikosyn®
Dolasetron	Anzemet®
Domperidone (Not on US mkt)	Motilium® and others
Doxepin	Sinequan® and others
Dronedarone	Multaq®
Droperidol	Inapsine® and others
Eribulin	Halaven®
Erythromycin	E.E.S.® and others
Escitalopram	Cipraxel® and others
Famotidine	Pepcid® and others
Felbamate	Felbatol®
Fingolimod	Gilenya®
Flecainide	Tambocor® and others
Fluconazole	Diffucan® and others
Fluoxetine	Prozac® and others
Foscarnet	Foscavir®
Fosphenytoin	Cerebyx® and others
Furosemide (Frusemide)	Lasix® and others
Galantamine	Reminyl® and others
Gatifloxacin (Off US mkt)	Tequin®
Gemifloxacin	Factive®
Granisetron	Kytril® and others
Grepafloxacin (Off market worldwide)	Raxar®
Halofantrine	Halfan®
Haloperidol	Haldol® (US & UK) and others

Hydrochlorothiazide	Apo-Hydro® and others
Ibutilide	Convert®
Iloperidone	Fanapt® and others
Imipramine (mepipramine)	Tofranil®
Indapamide	Lozol® and others
Isradipine	Dynacirc®
Itraconazole	Sporanox® and others
Ivabradine (Not on US mkt)	Procoralan® and others
Ketoconazole	Nizoral® and others
Lapatinib	Tykerb® and others
Levofloxacin	Levaquin® and others
Levomethadyl (Off US mkt)	Orlaam®
Lithium	Eskalith® and others
Mesoridazine (Off US mkt)	Sereniti®
Methadone	Dolophine® and others
Metronidazole	Flagyl® and many others
Mifepristone	Korlym® and others
Mirabegron	Myrbetriq®
Mirtazapine	Remeron
Moexipril/HCTZ	Uniretic® and others
Moxifloxacin	Avelox® and others
Nelfinavir	Viracept®
Nicardipine	Cardene®
Nilotinib	Tasigna®
Norfloxacin	Noroxin® and others
Nortriptyline	Pamelor® and others
Ofloxacin	Floxin®
Olanzapine	Zyprexa® and others
Ondansetron	Zofran® and others
Oxytocin	Pitocin® and others

Generic Name	Brand Name
Paliperidone	Invega® and others
Pantoprazole	Protonix® and others
Paroxetine	Paxil® and others
Pasireotide	Signifor®
Pazopanib	Votrient®
Pentamidine	Pentam®
Perflutren lipid microspheres	Definity®
Pimozide	Orap®
Pipamperone (Not on US Mkt)	Dipiperon (E.U) and others
Posaconazole	Noxafil® and others
Probucol (Off US mkt)	Lorelco®
Procainamide (Oral off US mkt)	Pronesty® and others
Promethazine	Phenergan®
Protriptyline	Vivactil®
Quetiapine	Seroquel®
Quinidine	Quinaglute® and others
Quinine sulfate	Qualaquin®
Ranolazine	Ranexa® and others
Rilpivirine	Edurant® and others
Risperidone	Risperdal®
Ritonavir	Norvir®
Roxithromycin (Not on US Mkt)	Rulide® and others
Saquinavir	Invirase®(combo)
Sertindole (Not on US mkt)	Serdolect® and others

Generic Name	Brand Name
Solifenacin	VESicare®
Sorafenib	Nexavar®
Sotalol	Betapace® and others
Sparfloxacin (Off US mkt)	Zagam®
Sulpiride (Not on US Mkt.)	Dogmatil® and others
Sunitinib	Sutent®
Tacrolimus	Prograf® and others
Tamoxifen	Nolvadex®(discontinued 6/13) and others
Telaprevir	Incivek® and others
Telavancin	Vibativ®
Telithromycin	Ketek®
Terfenadine (Off US mkt)	Seldane®
Tetrabenazine (Orphan drug in US)	Nitoman® and others
Thioridazine	Mellaril® and others
Tizanidine	Zanaflex® and others
Tolterodine	Detrol® and others
Toremifene	Fareston®
Trazodone	Desyre® (discontinued 6/13) and others
Trimethoprim-Sulfa	Septra® and others
Trimipramine	Surmontil® and others
Vandetanib	Caprelsa®
Vardenafil	Levitra®
Vemurafenib	Zelboraf®
Venlafaxine	Effexor® and others
Voriconazole	VFend®

Résumé :

Les torsades de pointes sont liées à un trouble de la repolarisation ventriculaire qui se traduit sur un ECG de surface par un allongement de l'intervalle QT. L'allongement acquis de l'intervalle QT est essentiellement de cause pharmacologique. Il est lié principalement à un blocage du courant sortant potassique I_{Kr} , qui entraîne une prolongation de la repolarisation.

Vu le risque de torsade de pointe et de mort subite induit par l'allongement du segment QT chez les diabétiques, une mesure précise de celui-ci est impérative, ainsi que l'identification des personnes à risque chez lesquels certains médicaments peuvent allonger d'avantage le QT, nécessitant une surveillance étroite parfois même leur proscription.

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée au niveau du service de médecine interne CHU Tlemcen à propos de 256 patients diabétiques. Colligés sur une période de 9 mois entre septembre 2014 et mai 2015. It

L'étude comportait 101 hommes et 155 femmes dont l'âge varie entre 16 ans et 84 ans, avec une moyenne de 53 ans. 15,6 % des patients avait un QTc allongé ($QTc > 440ms$) avec une prédominance féminine, la tranche d'âge la plus touchée était située > 50 ans, 17 patients (6,64%) avec QT allongé étaient sous au moins un médicament allongeant l'intervalle QT, 28 cas (10,93%) avaient un diabète type 2, 18 patients (7,03 %) avaient un diabète qui évolue depuis plus de 10 ans, 39 patients soit (97%) avaient un taux de l'HbA1c $>7\%$, une glycémie capillaire était légèrement plus élevée chez ce groupe, 24 (9,37 %) patients avaient un score DN4 positif.

La majorité des résultats obtenus se rapprochent aux données de la littérature. Cependant il serait judicieux de compléter cette étude par des recherches plus ciblées afin d'apporter tous explication nécessaire.

MOTS CLES : Intervalle QT, QT long acquis, Torsades de pointes.

Abstract :

Torsades de pointes is related to a disorder of ventricular repolarization resulting on a surface ECG by a prolonged QT interval. Longer acquired QT is basically pharmacological cause. It is mainly due to a blockage of the outward potassium current I_{Kr} , resulting in a prolongation of repolarization

Given the risk of torsade de peak and sudden death induced QT prolongation in diabetics, an accurate measurement of it is imperative, and the identification of those at risk in whom certain drugs can extend to QT advantage, which requires close monitoring and sometimes even their proscription.

It is a transversal study, it took place at the Internal Medicine service CHU Tlemcen about 256 diabetic patients. Collected over a 9 month period between September 2014 and May 2015.

The study included 101 men and 155 women ranging in age between 16 and 84 years, with an average of 53 years. 15.6 % of patients had a long QTc interval ($QTc > 440ms$) with a female predominance, the most affected age group was located > 50 years, 17 patients (6.64%) with long QT were under at least one drug QT, 28 cases (10.93%) had type 2 diabetes, 18 patients (7.03%) had diabetes that has been evolving for over 10 years, 39 patients either (97%) had rates $HbA1c > 7\%$, capillary glucose levels were slightly higher in this group, 24 (9.37%) patients had a positive DN4 score.

The majority of the results are closer to the data in the literature. However it would be wise to complete this study by more targeted researchs in order to bring all necessary explanation.

KEYWORDS : QT interval, Acquired long, QT syndrome, Torsades de pointes.