

Rapport de cas

Allongement de l'intervalle QT chez une femme enceinte traitée pour hyperemesis gravidarum

Duchesne-Côté G, Tremblay MP

Guillaume Duchesne-Côté, B.Sc, Pharm.D. Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de cet article, Université de Montréal, et résident, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada

Marie-Philip Tremblay, B.Sc, Pharm.D. Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de cet article, Université de Montréal, et résidente, département de pharmacie, Hôpital de la Cité de la Santé, Laval, Qc, Canada

Pour toute correspondance : Guillaume Duchesne-Côté, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada, H3T1C5 – 514.345.4603 – guillaume.duchesne.cote@umontreal.ca

Résumé

Objectif : Présenter un cas d'allongement de l'intervalle QT chez une femme enceinte traitée avec de l'ondansétron pour *hyperemesis gravidarum*. **Résumé du cas :** Il s'agit d'une femme de 26 ans enceinte de 11 semaines connue pour de multiples épisodes d'*hyperemesis gravidarum*. Lors d'une de ces hospitalisations pendant sa grossesse, la patiente reçoit des doses intraveineuses d'ondansétron pour le contrôle de ses nausées et vomissements. Le lendemain de l'ajout, un tracé électrocardiographique révèle un prolongement de l'intervalle QT corrigé à 500 msec pour lequel le médicament est cessé sans conséquence particulière. Il n'y a eu aucun électrocardiogramme de contrôle pour confirmer la normalisation de l'intervalle QT suite au retrait du médicament. **Discussion :** L'ondansétron est utilisé dans les cas de nausées et vomissements sévères associés à la grossesse et réfractaires aux traitements de première ligne. Son effet sur le prolongement de l'intervalle QT est documenté et des précautions doivent être prises lorsqu'il est utilisé chez une population présentant d'autres facteurs de risques, comme un déséquilibre électrolytique. Dans le cas présent, le prolongement de l'intervalle QT est possiblement lié à l'ondansétron, mais il pourrait également être issue de l'état physiologique de la patiente, tel que la déshydratation ou un désordre électrolytique. **Conclusion :** L'*hyperemesis gravidarum* est une condition sévère entraînant plusieurs déséquilibres physiologiques. L'ondansétron, reconnu pour son potentiel à prolonger l'intervalle QT, devrait être utilisé avec précaution chez les patientes présentant des désordres électrolytiques ou une déshydratation sévère.

Introduction

Au cours de la grossesse, les nausées et vomissements sont fréquents [1]. Chez une faible proportion de femmes, les

vomissements sont si sévères et inconfortants qu'ils nécessitent une hospitalisation. L'*hyperemesis gravidarum*, touchant 0,3 à 2 % des grossesses, caractérise la forme la plus sévère des nausées et vomissements [1]. Outre les nausées et vomissements, cette complication se caractérise par une perte de poids de plus de 5% par rapport au poids d'avant la grossesse, une déshydratation, une cétonurie et des déséquilibres électrolytiques tels que l'hypokaliémie. Parmi l'arsenal thérapeutique utilisé, l'ondansétron constitue une option de traitement dans les cas de nausées et vomissements sévères de grossesse qui ne répondent pas aux médicaments de première ligne [2-4]. Par contre, le prolongement de l'intervalle QT associé à son utilisation est une complication bien documentée [5-9].

L'ondansétron, par le blocage des canaux potassiques IKr cardiaques, affecte la repolarisation en prolongeant le potentiel d'action et l'intervalle QT et ce, de manière dose-dépendante [10]. Chez la femme, un allongement de l'intervalle QT est généralement défini comme une valeur de l'intervalle QT corrigé (QTc) supérieure à 480 ms [11]. L'augmentation de cette valeur coïncide avec une augmentation du risque de torsades de pointes [11]. Plusieurs facteurs de risque ont été associés à un prolongement de l'intervalle QT. Ces facteurs incluent une prédisposition génétique, une perturbation électrolytique (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie), une maladie cardiaque structurelle, de la bradycardie, le sexe féminin, l'âge avancé, une histoire de prolongement du QTc, et la prise de certains médicaments [12-14]. Plus de 70% des torsades de pointes ont lieu en présence de deux facteurs de risques ou plus [15].

Le cas présenté est celui d'une jeune femme enceinte hospitalisée, traitée pour *hyperemesis gravidarum* avec de l'ondansétron et qui présente un allongement de l'intervalle QT. Ce cas est intéressant, car il se présente chez une patiente jeune

qu'on penserait moins à risque d'un allongement de l'intervalle QT.

Description du cas

Il s'agit d'une femme de 26 ans d'origine haïtienne, enceinte de 11 semaines qui est fréquemment hospitalisée pour *hyperemesis gravidarum*. Il s'agit d'une femme ayant eu plusieurs grossesses, toujours accompagnées d'épisodes de vomissements sévères et nécessitant des hospitalisations fréquentes. La patiente ne présente pas d'autre antécédent médical. La patiente s'est présentée à l'urgence affaiblie en raison de multiples vomissements dans les dernières 24 heures et présentait des douleurs à la poitrine. Selon les notes de l'infirmière, la patiente aurait eu une perte de conscience au triage.

Les signes vitaux étaient alors une pression artérielle de 129/95 mmHg et une fréquence cardiaque de 140 battements par minute (bpm). À l'arrivée du médecin, la patiente était en décubitus, présentait des tremblements de tête et ne répondait pas aux questions de l'équipe médicale. Au moment du frottement sternal, la dame a repris conscience. Un électrocardiogramme (ECG) a été demandé, mais n'a pu être complété en raison du refus de la patiente. Elle ne présentait pas d'état post-ictal et refusait l'examen neurologique.

La patiente a été admise à l'unité de gynécologie-obstétrique et l'anesthésiste a installé une voie intraveineuse en raison de la déshydratation de la patiente. Elle a ensuite été mise à jeun selon

le protocole en vigueur dans l'établissement et l'équipe traitante a débuté le traitement d'*hyperemesis gravidarum* intraveineux qui avait bien fonctionné à sa dernière hospitalisation soit : pantoprazole, métoclopramide, multivitamine, pyridoxine, thiamine, ondansétron et diphenhydramine. Le traitement en détail est décrit au tableau I.

À son deuxième jour d'hospitalisation, 20 mEq/L de potassium ont été ajoutés au soluté de la patiente toujours à jeun, en raison d'une hypokaliémie en installation ($K^+ = 3,4$ mmol/L). La condition de la patiente s'améliorait. Un ECG a été fait environ 22 heures après son admission et 16 heures après le début de l'ondansétron et présentait une valeur d'intervalle QT/QTc de 388/500 ms à 100 bpm.

Au matin du troisième jour d'hospitalisation, l'évolution de la patiente était favorable. L'alimentation a été reprise et le passage à la voie orale a été effectué pour sa médication. Considérant l'intervalle QTc de la veille à 500ms, le pharmacien de l'équipe traitante a suggéré l'arrêt de l'ondansétron. Un autre ECG, environ cinq heures après la fin de l'ondansétron, a révélé un intervalle QT/QTc de 396/476 ms à 87 bpm. La patiente a quitté avec une prescription pour un ECG de contrôle prévu dans 48 heures et l'ordonnance de départ présentée au tableau I. À noter que la patiente ne s'est pas présentée à l'ECG de contrôle.

Le tableau II présente une synthèse des ECG réalisés chez la patiente lors de ces hospitalisations. Cette hospitalisation correspond au séjour 3 du tableau II.

Tab I Traitements médicamenteux reçus par la patiente au cours de l'hospitalisation

	Médicaments	Teneur / voie d'administration	Fréquence
Avant l'hospitalisation	Métoclopramide	10 mg par voie orale	Quatre fois par jour
	Hydroxyzine	25 mg par voie orale	Quatre fois par jour
	Oméprazole	20 mg par voie orale	Deux fois par jour
	Ranitidine	150 mg par voie orale	Deux fois par jour
Pendant l'hospitalisation	Métoclopramide	2,7 mg/h intraveineux	Perfusion continue
	Diphenhydramine	50 mg intraveineux	Aux huit heures
	Pyridoxine	25 mg/L intraveineux	90 mg par jour au total
	Ondansétron	8 mg intraveineux	Aux huit heures
	Pantoprazole	40 mg intraveineux	Aux 12 heures
	Multivitamine	10 ml intraveineux	Une fois par jour
	Thiamine	100 mg intraveineux	Pour une dose
	Soluté	Dextrose 5 %- NaCl 0,9 %	1L en 4 heures puis 150ml/h
	Potassium	20 mEq/L	Ajouté au soluté au jour deux
Ordonnance au congé	Métoclopramide	10 mg par la bouche	Quatre fois par jour
	Doxylamine/pyridoxine	20 mg/20 mg par la bouche	Quatre fois par jour
	Dimenhydrinate	50 mg intra rectal	Quatre fois par jour au besoin
	Oméprazole	20 mg par la bouche	Deux fois par jour
	Potassium (chlorure)	16 mEq par la bouche	Quatre fois par jour
	Magnésium (glucoheptonate)	1500 mg par la bouche	Deux à quatre fois par jour

Tab II Synthèse des électrocardiogrammes réalisés chez la patiente lors de ses hospitalisations pour *hyperemesis gravidarum*

Séjour d'hospitalisation	QTc / moment	Médicaments lors de l'ECG	Laboratoires (mmol/L)	Commentaires sur l'ECG
Séjour 1	QTc : 442 ms À 36 heures de l'admission FC = 80 batt./min	Dimenhydrinate Métoclopramide Multivitamine Pyridoxine Ranitidine Thiamine	Na ⁺ = 141 K ⁺ = 3,8 Cl ⁻ = 112	QTc normal Au moment de l'ECG, patiente semblait réhydratée. ECG réalisé au dernier jour d'hospitalisation
	QTc : 481ms À l'admission FC = 128 batt/min	Doxylamine- Pyridoxine Ranitidine	Na ⁺ = 140 K ⁺ = 3,5 Cl ⁻ = 107	QTc allongés Les 2 ECG sont fait à l'admission car la patiente est inconsciente. Déshydratation probablement importante.
Séjour 3	QTc : 500 ms À 22 heures de l'admission FC = 100 batt/min	Diphenhydramine Hydroxyzine* Métoclopramide Multivitamine Ondansétron Pantoprazole Pyridoxine Thiamine	Na ⁺ = 138 K ⁺ = 3,5 Cl ⁻ = 109	QTc allongé. État de déshydratation probablement non résolue au moment de l'ECG.
	QTc : 476 ms À 48 heures de l'admission FC = 87 batt/min	Métoclopramide Hydroxyzine* Multivitamine Ondansétron Pantoprazole Pyridoxine	Na ⁺ = 132 K ⁺ = 3,2 Cl ⁻ = 104 Mg ⁺⁺ = 0,66	QTc limite. État de déshydratation probablement résolue au moment de l'ECG.
Séjour 4	QTc : 489 ms À 24 heures de l'admission FC = 110 batt/min	Diphenhydramine Dimenhydrinate Métoclopramide Multivitamine Pyridoxine Ranitidine	Na ⁺ = 140 K ⁺ = 3,9 Cl ⁻ = 112	QTc allongé. 5 vomissements la nuit avant l'ECG, 20 à 30 vomissements dans les 36 dernières heures. Déshydratation probable.
	QTc : 421 ms À 44 heures de l'admission FC = 97 batt/min	Clonidine Diphenhydramine Métoclopramide Multivitamine Pyridoxine Ranitidine	Na ⁺ = 132 K ⁺ = 3,6 Cl ⁻ = 107 Mg ⁺⁺ = 0,68	QTc normal. ECG réalisé le jour du congé.

Il est à noter que les quatre séjours présentés ne sont pas consécutifs. D'autres hospitalisations ont eu lieu entre les hospitalisations présentées, mais aucun ECG n'a été effectué. Aussi, les valeurs de QTc ont été calculées en utilisant la formule de Bazett.

Légende : (ECG) électrocardiogramme, (QTc) intervalle QT corrigé, (ms) milliseconde, valeur normale : Na⁺ 135-145 mmol/L, K⁺ 3,5-5,1 mmol/L, Cl⁻ 98-107 mmol/L, Mg⁺⁺ 0,7-1 mmol/L.

* médicament possiblement pris avant l'admission.

Une autorisation écrite de la patiente a été obtenue avant la rédaction de ce rapport de cas.

Analyse

L'intervalle QT se mesure du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T. Plusieurs facteurs peuvent influencer la longueur de cet intervalle. L'intervalle QT est naturellement prolongé lorsque la fréquence cardiaque est basse et à l'inverse diminué à mesure que la fréquence cardiaque augmente. L'utilisation du QTc permet d'apprécier la valeur du QT indépendamment de la fréquence cardiaque [16].

Une augmentation de l'intervalle QT reflète une augmentation de la période où le cœur est vulnérable à des arythmies ventriculaires. En effet, pendant cette période, certaines fibres musculaires cardiaques sont en périodes réfractaires alors que d'autres ne le sont pas. Il arrive alors que certaines cellules myocardiques se dépolarisent de façon spontanée avant la repolarisation complète du myocarde. Une dépolarisation d'amplitude suffisante peut provoquer une contraction ventriculaire prématurée, qui peut alors engendrer une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire ou même une torsade de pointe [16].

Selon l'*American Heart Association* et l'*American College of Cardiology Foundation* (AHA/ACCF), un intervalle QTc supérieur 480 ms chez la femme est considéré comme allongé tandis que le risque de torsades de pointes augmente de deux à trois fois lorsque l'intervalle QTc excède 500 ms [11,14]. Un intervalle QT anormalement élevé n'est généralement pas symptomatique. Les manifestations symptomatiques, lorsque présentes, incluent principalement des palpitations, une perte de conscience ou un arrêt cardiaque.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de prolongement du QT sont nombreux : une prédisposition génétique, une perturbation électrolytique (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie), une maladie cardiaque structurelle, de la bradycardie, le sexe féminin, l'âge avancé, une histoire de prolongement du QTc, et certains médicaments [14]. La malnutrition a aussi été reliée à une augmentation du QT [12].

Les médicaments augmentant l'intervalle QT causent rarement des torsades de pointes en l'absence d'autres facteurs de risque. Mais, environ 70% des torsades de pointes surviennent en présence de deux facteurs de risque ou plus [15]. L'administration par la voie intraveineuse des médicaments a davantage le

potentiel de prolonger l'intervalle QT comparé à la voie orale probablement en raison de la plus grande concentration plasmatique du médicament augmentant ainsi son exposition au niveau des cellules cardiaques. La dose est parfois corrélée à l'augmentation du risque. Ainsi, une atteinte rénale ou hépatique sans ajustement posologique pourrait mener à des concentrations médicamenteuses supratherapeutiques et ainsi augmenter le risque. Finalement, les interactions médicamenteuses, spécialement celles portant sur les cytochromes P450, peuvent augmenter dramatiquement l'aire sous la courbe et les concentrations plasmatiques des médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT [14]. En polythérapie, les médicaments modulant des canaux ioniques différents (IKr, IKs) augmentent le risque de torsade de pointes.

Intervalle QT et grossesse

La grossesse est associée à des changements hémodynamiques tels que la diminution de la pression artérielle et de la résistance vasculaire périphérique. Elle amène aussi une augmentation du volume circulant, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque [17]. Cette augmentation de la charge de travail du cœur a été associée à un remodelage du ventricule gauche [18]. Malgré ces informations, l'influence de la grossesse sur l'électrophysiologie cardiaque est mal connue [19]. Néanmoins, il est reconnu que la grossesse peut exacerber et provoquer des arythmies [20].

La grossesse est associée à une réduction de l'intervalle QT en raison d'une augmentation du rythme cardiaque. Lorsqu'il est ajusté pour la fréquence cardiaque, l'intervalle QTc ne diffère pas significativement des femmes qui ne sont pas enceintes, peu importe le stade de la grossesse. À noter que les femmes avec une perfusion anormale de l'utérus peuvent avoir un intervalle QTc diminué par rapport à celles ayant une perfusion utérine normale en deuxième moitié de grossesse [19].

Hyperemesis gravidarum

Lors d'une grossesse, les nausées et vomissements sévères peuvent grandement affecter la qualité de vie des patientes et même nécessiter une hospitalisation. Cette pathologie se présente principalement au premier trimestre, mais peut se prolonger tout au long de la grossesse chez certaines patientes. Bien que cette pathologie n'est généralement pas associée à un mauvais pronostic foetal, elle peut néanmoins occasionner des complications chez la mère telle qu'une œsophagite, un déséquilibre électrolytique et même une encéphalopathie de Wernicke [4,21-22].

Pour le traitement des nausées, la patiente est mise à jeun pour permettre un repos gastrique. Une réhydratation intraveineuse est alors débutée. Plusieurs médicaments intraveineux peuvent ensuite être utilisés pour contrôler les nausées avant de faire la transition vers un traitement oral. Les traitements de première intention pour le traitement des nausées et vomissements de grossesse incluent : les antihistaminiques (dimenhydrinate, diphenhydramine), le métoclopramide, la prochlorperazine et la pyridoxine. Si ces traitements ne sont pas suffisants, et après évaluation des risques en fonction du stade de la grossesse, les médicaments suivants peuvent être utilisés : l'ondansétron, l'hydrocortisone, la méthylprednisolone, la prednisolone et la prométhazine [4]. Le lecteur est invité à consulter d'autres références pour évaluer le risque embryo-foetal associé aux options de deuxième et troisième ligne. Bien que n'ayant pas une indication officielle, l'utilisation occasionnelle de l'ondansétron dans les cas réfractaires semble donner de bons résultats [23-24].

Discussion

Dans le rapport de cas présenté ici, le lien de causalité entre la prise de l'ondansétron et l'augmentation de l'intervalle QT a été évaluée en utilisant l'algorithme de Naranjo [25]. Selon l'algorithme, comme le score obtenu est de trois points, l'effet indésirable est possiblement attribuable à l'administration de l'ondansétron.

Au niveau de la littérature médicale, plusieurs études ont constaté un allongement de l'intervalle QT suite à l'administration d'ondansétron [5-7]. La *Food and Drug Administration* a émis en 2011 et 2012 des mises en garde sur le potentiel de l'ondansétron d'occasionner des changements anormaux à l'activité électrique du cœur, dont le prolongement de l'intervalle QT pouvant entraîner des arythmies potentiellement mortelles [8-9]. Des recommandations en matière d'innocuité suggèrent le suivi de la fonction cardiaque par un ECG chez les patients recevant l'ondansétron et ayant d'autres facteurs de risque d'allongement du QT tel que des désordres électrolytiques (hypokaliémie et hypomagnésémie) ou une utilisation concomitante d'autres médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT. En outre, les désordres électrolytiques devraient être corrigés avant d'amorcer une thérapie avec l'ondansétron [8-9]. Au niveau de la pharmacocinétique, l'ondansétron est principalement métabolisé par hydroxylation, glucuronidation et sulfatation. Par contre, il serait également un substrat du CYP 1A2, 2D6 et 3A4. L'inhibition d'un de ces cytochromes pourrait donc théoriquement augmenter les concentrations plasmatiques de l'ondansétron.

À plusieurs de ses hospitalisations pour *hyperemesis gravidarum*, notre patiente présentait un intervalle QTc allongé selon la définition de l'AHA/ACCF, comme l'illustre le tableau II. Comme la patiente a seulement reçu de l'ondansétron à la troisième hospitalisation présentée, d'autres facteurs de risques ont probablement contribué à cette perturbation. Considérant l'absence d'ECG réalisé lorsque l'état de la patiente est entièrement stable, il est difficile de déterminer sa valeur de base au niveau de l'intervalle QTc. En observant les ECG du séjour un et quatre, on peut supposer que la valeur de base du QTc de la patiente est probablement sous 440 ms. Malgré les hospitalisations répétées de la patiente et les traitements multiples avec de l'ondansétron, un seul tracé électrographique a été obtenu lorsque celle-ci était traitée avec l'ondansétron et un allongement de l'intervalle QTc a été noté (tableau II). Après avoir constaté les changements anormaux à l'activité électrique du cœur, l'ondansétron a été cessé par l'équipe médicale. L'intervalle QTc s'est montré diminué à l'ECG du lendemain, mais demeurait quand même dans les limites normales hautes (476 msec). Comme l'ondansétron n'était cessé que depuis environ cinq heures et que la demi-vie de l'ondansétron varie entre trois et six heures, il était prévisible que l'ECG reste perturbé. Comme la patiente ne s'est pas présentée à l'ECG de contrôle prévu 48 heures plus tard, il n'a pas été possible d'objectiver une normalisation de l'intervalle QTc.

En plus de l'utilisation de l'ondansétron, la patiente présentait d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT. En effet, il s'agissait d'une femme qui était déshydratée avec déséquilibre électrolytique et souffrait possiblement de malnutrition en raison des nausées et vomissements sévères qui persistaient. La déshydratation pouvait être considérée comme un facteur important de la perturbation de l'intervalle QT chez cette patiente. Comme les valeurs de QTc mesurées en fin d'hospitalisations étaient plus basses que celles mesurées près de l'admission et que la patiente s'est présentée à toutes les hospitalisations pour déshydratation, il est logique d'identifier la déshydratation et les déséquilibres qui en découlent comme contributifs aux prolongements de l'intervalle QT de cette patiente.

D'autres médicaments auraient aussi pu contribuer à la perturbation de l'ECG. La patiente recevait aussi, outre l'ondansétron, du dimenhydrinate, de la diphenhydramine, du métoclopramide, du pantoprazole et possiblement de l'hydroxyzine avant son hospitalisation. Dans la littérature, le dimenhydrinate n'a pas été relié à des changements sur l'intervalle QT. La diphenhydramine a déjà été associée avec des prolongations de l'intervalle QT et des torsades de pointes, mais surtout dans des cas de surconsommation [26-27]. Le

métoclopramide, quant à lui, est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 et a été démontré comme pouvant augmenter le QT et causer des torsades de pointes [28-30]. Par contre, il serait 100 fois moins puissant que la dompéridone, un autre antagoniste D2, pour bloquer les canaux potassiques IKr et aurait donc un potentiel plus faible de causer des prolongements de l'intervalle QT et des torsades de pointes [31]. Finalement, pour le pantoprazole, il existe un rapport de cas de torsades de pointes liées à une hypomagnésémie importante induite par le pantoprazole [32]. Dans le cas présenté ici, la diphenhydramine, le métoclopramide et le pantoprazole avaient un potentiel mineur de prolongement de l'intervalle QT et ont pu avoir un impact.

Aucune torsade de pointe ou arythmie sérieuse n'a été détectée chez cette patiente. La littérature fait cependant mention de quelques rapports de cas d'arythmies reliées à la prise d'ondansétron. Bien que bien différent du cas présenté ici, le rapport de cas le plus pertinent fait état d'une femme de 24 ans qui a développé une tachycardie ventriculaire une minute après avoir reçu 4 mg d'ondansétron intraveineux pour la prévention des nausées après une césarienne élective, mais avait aussi eu un bloc sous-arachnoïdien avec de la bupivacaine [33]. D'autres rapports de cas existent, mais sont majoritairement associés à des comorbidités significatives ou à l'utilisation concomitante d'autres médicaments ayant une action sur l'intervalle QT [34].

Lors de l'ajout d'un médicament connu à risque de prolonger l'intervalle QT au traitement des patients, une vérification rapide des facteurs de risques additionnels doit être réalisée. Le rapport de cas présenté tend à sensibiliser sur l'importance des précautions d'usage à prendre lors de l'emploi d'un médicament ayant le potentiel de prolonger l'intervalle QT, et ce, même chez une population jeune. Malgré l'absence de lignes directrices dictant une conduite à suivre, certains auteurs et organismes fournissent des recommandations sur la prise en charge des patients ayant recours à un médicament qui prolonge l'intervalle QT [11,14,35]. Dans un premier temps, il s'agit d'identifier la médication concomitante qui affecte l'intervalle QT en plus des facteurs de risques d'allongement inhérents au patient. Si des facteurs de risques additionnels sont identifiés (par exemple, des déséquilibres électrolytiques), il faut tenter de corriger ces

facteurs de risques en premier lieu avant d'initier le traitement. Si le patient reçoit déjà d'autres médicaments qui affectent l'intervalle QT, un questionnement doit être fait afin d'évaluer les autres options de traitements. Dans l'optique où aucun autre choix n'est possible, un tracé électrocardiographique est suggéré avant d'amorcer le traitement et un suivi étroit doit être réalisé. Il n'existe pas de définition précise de ce que signifie un suivi étroit et celui-ci dépendra principalement de la situation clinique observée.

Conclusion

Le cas présenté témoigne des déséquilibres physiologiques souvent rencontrés chez les femmes enceintes hospitalisées pour *hyperemesis gravidarum*. Dans les cas réfractaires de nausées et vomissements ne répondant pas au traitement standard, l'ondansétron constitue une option de traitement parfois utilisée. Avant d'amorcer un traitement avec un médicament ayant le potentiel de prolonger l'intervalle QT chez cette clientèle particulière, des précautions d'usage doivent être instaurées afin de corriger les déséquilibres électrolytiques sous-jacents. Si celui-ci doit tout de même être utilisé malgré des facteurs de risques présents, un suivi étroit de la fonction cardiaque devrait être réalisé afin de détecter toute anomalie dans l'activité électrique du cœur. Par sa connaissance des médicaments pouvant causer une perturbation du QT et des interactions potentielles, le pharmacien a un rôle important en lien avec l'utilisation de cette molécule.

Relectrice : Caroline Morin, pharmacienne au CHU Sainte-Justine.

Remerciements : Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables.

Financement : Aucune source de financement.

Conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

1. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *Int J Womens Health* 2014;6:719-25.
2. Koren G. Motherisk update. Is ondansetron safe for use during pregnancy? *Can Fam Physician* 2012;58:1092-3.

3. Castillo MJ, Phillippi JC. Hyperemesis gravidarum: a holistic overview and approach to clinical assessment and management. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015;29:12-22.
4. Ferreira E, Caron N. Nausées et vomissements. Dans: Ferreira E, Martin B, Morin C, rédacteurs. *Grossesse et allaitement, guide thérapeutique*. 2e éd. Montréal; Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013. p.471-89.
5. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005;102:1094-100.
6. Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, Démolis JL, Funck-Brentano C. Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation: a clinical drug interaction study. *Anesthesiology* 2008;109:206-12.
7. Hafermann MJ, Namdar R, Seibold GE, Page RL. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease and additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. *Drug Healthc Patient Saf* 2011;3:53-8.
8. U.S. Food And Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron). [2011, en ligne] <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm271913.htm> (site visité le 21 avril 2015).
9. U.S. Food And Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: new information regarding QT prolongation with ondansetron (Zofran). [2012, en ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm> (site visité le 21 avril 2015).
10. Kuryshv YA, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Rampe D. Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:614-20.
11. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V et coll. American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:934-47.
12. Moric-Janiszewska E, Hibner G. Non genetic risk factors of long-QT syndrome. *Open Journal of Genetics* 2012;2:56-61.
13. Li G, Cheng G, Wu J, Zhou X, Liu P, Sun C. Drug-induced long QT syndrome in women. *Adv Ther* 2013;30:793-802.
14. Trinkley KE, Page RL, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1719-26.
15. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:282-90.
16. Clancy C. Electrophysiologic and Electrocardiographic Principles. Dans: Hoffman RS, Howland M, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. rédacteurs. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 10e Éd.. New York : McGraw-Hill; 2015.
17. Lechmanová M, Parížek A, Halaska M, Slavíček J, Kittnar O. Changes of the electrical heart field and hemodynamic parameters in the 34th to 40th weeks of pregnancy and after delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:145-51.
18. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1627-33.
19. Baumert M, Seeck A, Faber R, Nalivaiko E, Voss A. Longitudinal changes in QT interval variability and rate adaptation in pregnancies with normal and abnormal uterine perfusion. *Hypertens Res* 2010;33:555-60.
20. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003;88:129-33.
21. Vikanes ÅV, Støer NC, Magnus P, Grijbovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort - a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:169.
22. Vandraas KF, Vikanes AV, Vangen S, Magnus P, Støer NC, Grijbovski AM. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes-a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *BJOG* 2013;120:1654-60.
23. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123:1272-9.
24. Ferreira E, Gillet M, Lelièvre J, Bussièrès JF. Ondansetron use during pregnancy: a case series. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19:e1-e10.
25. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
26. Sype JW, Khan IA. Prolonged QT interval with markedly abnormal ventricular repolarization in diphenhydramine overdose. *Int J Cardiol* 2005;99:333-5.

27. Poluzzi E, Raschi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M et coll. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): Combining adverse event reports with drug utilization data across europe. *PLoS One* 2015;10:e0119551.
28. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace* 2014;16:101-8.
29. Siddique SM, Shariff N, Vesuwala N, Hafiz T. Metoclopramide as a possible cause of prolonged QT syndrome and torsade de pointes in a patient with heart failure and renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2009;150:502-4.
30. Ellidokuz E, Kaya D. The effect of metoclopramide on QT dynamicity: double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:151-5.
31. Claassen S, Zünkler BJ. Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels. *Pharmacology* 2005;74:31-6.
32. Bibawy JN, Parikh V, Wahba J, Barsoum EA, Lafferty J, Kowalski M, Bekheit S. Pantoprazole (proton pump inhibitor) contributing to torsades de pointes storm. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:e17-9.
33. Saxena A, Chand T, Arya S K, Puri R, Mittal A, Shukla V. Ondansetron-induced ventricular tachycardia in a patient of caesarian section. *J Obstet Anaesth Crit Care* 2012;2:103-4.
34. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64:19-25.
35. Marzuillo P, Benettoni A, Germani C, Ferrara G, D'Agata B, Barbi E. Acquired long QT syndrome: a focus for the general pediatrician. *Pediatr Emerg Care* 2014;30:257-61.