

L'allongement de l'intervalle QT par les neuroleptiques... significatif?

Josée Ricard

Résumé

L'allongement de l'intervalle QT secondaire à des médicaments devient de plus en plus préoccupant depuis le retrait de Prepulsid®, Seldane® et les mises en garde sur les neuroleptiques. Le risque avec les neuroleptiques atypiques demeure faible mais les interactions médicamenteuses peuvent influencer significativement ce risque. Ce cas explique sommairement quelques points à considérer dans la démarche du pharmacien.

Le Centre d'information sur le médicament (CIM), situé au CHUQ, est un centre d'information pharmaceutique qui s'adresse aux professionnels de la santé du Québec et de l'extérieur de la province. Il est issu d'un partenariat entre le CHUQ, la compagnie AstraZeneca et la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Plus de 900 clients, dont plusieurs centres hospitaliers, des CLSC et des compagnies pharmaceutiques, ont requis les services du CIM pour répondre à des questions liées à la pharmacothérapie. Le CIM traite en moyenne 50 questions par jour et a reçu plus de 42 000 demandes depuis ses débuts en 1997. Il se distingue par le caractère clinique et pratique des informations qu'il diffuse. Une équipe de huit pharmaciens cliniciens spécialisés dans différents champs d'exercice, tels la gériatrie, la pédiatrie, la psychiatrie et le traitement du diabète, travaille en rotation au CIM et dans les unités de soins de l'hôpital auprès des patients, ce qui leur permet de garder des compétences cliniques. L'équipe du CIM peut aussi compter sur l'expertise des collègues pharmaciens de l'ensemble du CHUQ. Le CIM participe également à des programmes d'enseignement en information pharmacothérapeutique auprès d'étudiants et de résidents en pharmacie. Pour découvrir le CIM ou en savoir plus, consultez le site Internet (<http://www.ciminfo.org>).

L'allongement de l'intervalle QT par les neuroleptiques... significatif?

Une dame de 47 ans souffrant d'un trouble schizo-affectif a une infection bronchique. Elle reçoit Risperdal® 3 mg HS, Paxil® 20 mg HS, Ativan® 1 mg BID et Lithium® 300 mg TID. On souhaite lui administrer un antibiotique. Le médecin prescrit Biaxin® 500 mg po BID pour 14 jours. Au moment d'entrer l'ordonnance dans le système informatique, l'ordinateur ne signale aucune interaction... mais vous avez un doute et rejoignez

l'équipe du Centre d'information sur le médicament (CIM) pour connaître son avis.

L'allongement de l'intervalle QT (iQT)

À ce jour, nous connaissons davantage le mécanisme possible du prolongement de l'iQT induit par les médicaments et les conséquences potentiellement fatales à la suite d'une arythmie ventriculaire polymorphe appelée torsade de pointes (TdP). Un allongement de plus de 60 ms par rapport à la valeur de base ou un iQT de plus de 500 ms est un signal du risque de TdP et de mort subite^{1,2}. Par contre, tout allongement de l'iQT ne se traduit pas nécessairement par une TdP. Les neuroleptiques prolongent l'iQT en retardant la repolarisation par l'inhibition des canaux potassiques rapides (I_{kr})^{1,2}. Une tachycardie ventriculaire polymorphe peut rapidement dégénérer en TdP, le patient présentant alors une syncope, voire une mort subite.

Au Canada, la thioridazine (Mellaril®), la mésoridazine (Serentil®), le dropéridol (Inapsine®) et le pimozide (Orap®) ont fait l'objet de mises en garde^{3,6}. On ne dispose pas pour l'instant d'éléments suffisants permettant d'élargir la mise en garde à l'ensemble de la classe². On sait que l'effet d'allongement dépend de la concentration sérique du médicament et que des facteurs propres aux patients pourraient prédisposer ces derniers à des TdP. Parmi ces facteurs de risque, retenons le sexe féminin, une maladie cardiaque ischémique, la bradycardie et une déplétion électrolytique (K, Mg, Ca)^{1,7}. On prétend aussi que le patient schizophrène est plus vulnérable à une mort cardiovasculaire^{7,8}.

Les antipsychotiques atypiques sont scrutés à la loupe pour vérifier si le risque d'allongement de l'iQT est possible. Le sertindole et la ziprasidone, deux produits non commercialisés au Canada, allongent significativement l'iQT mais les autres atypiques ont peu d'effets sur les canaux I_{kr} ou sur l'iQT lui-même. Une étude compare l'allongement de l'iQT aux doses maximales recommandées : thioridazine (35,6 ms ± 5,1), quétiapine (14,5 ms ± 5,4), rispéridone (11,6 ms ± 4,2), olanzapine (6,8 ms ± 6)⁷. La clozapine cause très rarement un iQT anormal mais causerait d'autres types d'anomalies à

*Josée Ricard, B.Pharm.,
M.Sc., M.B.A., est coordonnatrice au
Centre d'information sur le médicament (CIM)
au Centre hospitalier universitaire de Québec.*

l'ECG¹. À ce jour, aucun cas de TdP n'a été associé à un atypique utilisé actuellement au Canada. Un seul rapport de cas de mort subite impliquant la rispéridone a été publié mais celle-ci a été disculpée^{2,7}.

Les interactions médicamenteuses

Les interactions influencent l'évaluation du risque. Dans ce cas, la rispéridone, dosée à 3 mg/j, voit ses concentrations sériques augmentées par l'inhibition de son métabolisme par l'isoenzyme 2D6. C'est la paroxétine, puissant inhibiteur du 2D6, qui en est responsable. On doit retenir que, malgré une dose quotidienne de Risperdal[®] apparemment moyenne, l'effet du Paxil[®] fait en sorte que le risque arythmogène directement lié au Risperdal[®] est plus élevé (allongement supplémentaire de 3,2 ms ± 7,9)⁷. De plus, la combinaison de deux agents ayant la capacité d'allonger l'iQT (p. ex. Risperdal[®] et Biaxin[®]) augmente aussi les risques de TdP. Les mécanismes pouvant se potentialiser, il est possible qu'un allongement moyen de 15 ms par l'un et de 6 ms par l'autre se traduise par un allongement plus important lorsque ces agents sont administrés de façon concomitante^{9,10}.

Recommandations

On ne peut prédire le risque réel de TdP chez cette patiente. Bien qu'elle présente de nombreux facteurs la prédisposant à cet effet secondaire sévère, la probabilité demeure faible. La prudence est tout de même recommandée. Le choix d'un autre antibiotique, telle une fluoroquinolone (p. ex. Avelox[®], Levaquin[®], Cipro[®]), serait préférable. Pour couvrir les microorganismes atypiques, l'azithromycine demeure une option (macrolide pour laquelle aucun cas de TdP n'a été rapporté à ce jour)⁹. On devra également s'assurer qu'aucun autre médicament qu'il soit avec ou sans ordonnance ou produit naturel ne vienne influencer le tableau.

Pour toute correspondance :

Josée Ricard

Centre d'information sur le médicament (CIM)

CHUL du CHUQ

2705, boul. Laurier, porte 318

Ste-Foy (Québec) G1V 4G2

Courriel : jricard@ciminfo.org

Tél. : (418) 654-2200 ou 1-888-463-6041

Télec. : (418) 654-2201

Références

1. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:85-95.
2. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62(11):1649-71.
3. Santé Canada. Mise en garde importante sur un médicament : toxicité cardiovasculaire du dropéridol injectable. Février 2002.
4. Novartis. Mise en garde. Mellaril[®]. Juillet 2000. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/mellaril_f.html.
5. Novartis. Mise en garde. Serentil[®]. Septembre 2000. http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/serentil_f.html.
6. FDA. Pimozide. Septembre 1999. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/1999/orap.pdf>.
7. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1774-82. (Commentaires : *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1062-4.)
8. Elming H, Sonne J, Lublin HKF. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:96-101.
9. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ et coll. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar prolongation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(1):218-25.
10. Van Haarst AD, van Gerven JM, van Oene JC et coll. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(5):542-6.