

Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes associés à la prise de méthadone

Sarah Bilodeau, Isabelle Carier

Résumé

Objectif : Présenter un cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes à la suite de la prise de hautes doses de méthadone.

Résumé du cas : Il s'agit d'un patient de 41 ans atteint du virus de l'immunodéficience humaine qui prend, entre autres, de la méthadone 110 mg TID pour le traitement de douleurs chroniques. À la suite de l'ajout du béthanéchol à son régime médicamenteux pour traiter de la rétention urinaire, le patient a présenté des étourdissements, des palpitations et il s'est évanoui. Il a alors été admis d'urgence à l'hôpital. L'électrocardiogramme a révélé un QT de 502 ms et une arythmie de type torsade de pointes.

Discussion : La méthadone est un opioïde synthétique qui peut être utilisé pour le soulagement de la douleur. Il est maintenant reconnu que cet agent peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes. Cependant, de nombreuses autres causes pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent favoriser l'apparition de ces événements. Par exemple, chez ce patient, il est possible que des troubles électrolytiques, de la bradycardie ou un autre médicament que la méthadone aient précipité ce désordre.

Conclusion : Lors de l'analyse de profils médicamenteux, il apparaît important de garder à l'esprit que l'allongement de l'intervalle QT et la survenue de torsades de pointes peuvent être d'origine multifactorielle.

Mots clés : méthadone, intervalle QT, torsades de pointes

Introduction

L'allongement de l'intervalle QT, basé sur un intervalle QT corrigé (QTc) supérieur à 440 ms, est un élément important sur le plan clinique. En effet, la prolongation de cet intervalle est associée à une augmentation du risque de torsades de pointes (TdP), un type d'arythmie ventriculaire potentiellement mortel¹. Plusieurs facteurs ont été associés à l'allongement de cet intervalle. Parmi ceux-ci, on retrouve certains médicaments. L'induction d'arythmie à la suite de la prolongation de l'intervalle QTc par les médicaments est relativement rare, mais peut tout de même atteindre 2 à 3 % des cas². Le cas présenté ici est celui d'un homme qui a eu un allongement de l'intervalle QTc et des TdP à la suite de la prise de méthadone.

Présentation de cas

Il s'agit d'un homme âgé de 41 ans qui mesure 1,9 m et pèse 74 kg. Il a des antécédents de douleur chronique, de dépression, de reflux gastro-oesophagien, d'onychomycose, de rétention urinaire et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Sa médication à l'admission est présentée au tableau I.

Neuf jours avant d'être hospitalisé, le patient a commencé à prendre du béthanéchol 20 mg au coucher pour traiter sa rétention urinaire. À la suite de la prise du béthanéchol, le patient s'est plaint de vertiges occasionnels. Quatre jours avant son hospitalisation, les doses de béthanéchol ont été augmentées à 10 mg le matin et 20 mg au coucher. Le patient a alors présenté des étourdissements et des palpitations fréquentes. La nuit précédant son admission, le patient a perdu conscience et a chuté.

Il a donc été admis d'urgence à l'hôpital, et l'électrocardiogramme (ÉCG) a révélé un allongement de l'intervalle QTc de 502 ms et une arythmie de type TdP. La fréquence cardiaque (77 bpm) et la tension artérielle (115/70 mmHg) étaient normales à l'arrivée du patient. Le potassium (3,9 mmol/L) et le magnésium (0,77 mmol/L) étaient aussi dans les cibles, mais le patient présentait une légère hypocalcémie (2,09 mmol/L). Enfin, la clairance de la créatinine calculée du patient était de 75 mL/minute. Elle était diminuée par rapport à la clairance normale du patient (environ 90 mL/min), ce qui peut s'expliquer par une augmentation des créatines kinases (10 691 U/L, normalement niveaux inférieurs à 195 U/L) causée par la chute du patient.

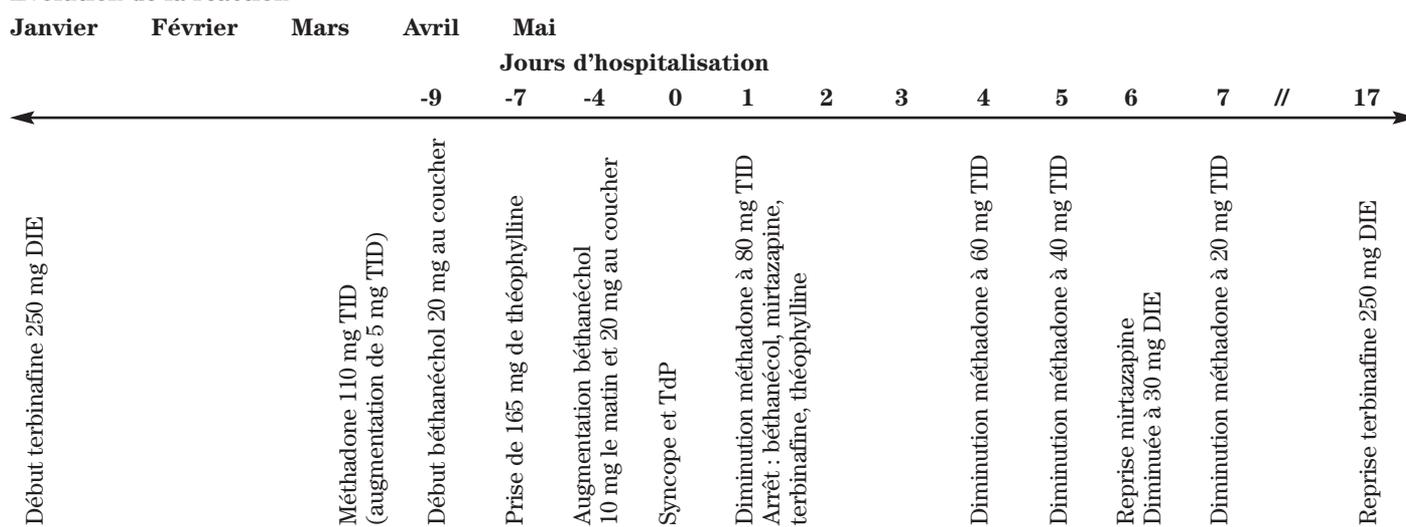
Le principal but de l'équipe traitante était de trouver la ou les causes de l'allongement de l'intervalle QTc et de les éliminer si possible. Les médicaments suspectés a priori étaient la méthadone, le béthanéchol, la mirtazapine, le sirop de théophylline et la terbinafine. Ils ont tous été cessés au jour 1 à l'exception de la méthadone 110 mg à prendre trois fois par jour qui a été diminuée graduellement jusqu'à une dose de 20 mg à prendre trois fois par jour.

Sarah Bilodeau, B. Pharm., est pharmacienne à l'Hôpital Charles Lemoyne. Au moment de la rédaction de ce cas, elle était étudiante en pharmacie en 4^e année à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Isabelle Carier, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval.

Tableau I : Histoire médicamenteuse et évolution de la réaction indésirable

Médicaments	Posologie	Commentaires
Méthadone	110 mg, TID	Débutée le 09/2004 Dose stable depuis 04/2005
Fentanyl	200 µg, q3j	Débuté le 10/ 2003 Dose stable depuis 09/2004
Morphine (Ms Contin ^{MD})	420 mg, BID	Débutée : 2002 Dose stable depuis 02/2005
Hydromorphone	16 mg q3h, au besoin	Débutée : 2002 Dose stable depuis 02/2005
Gabapentin	800 mg, BID et 1200 mg, HS	—
Calcitonine	200 UI, intra-nasal, DIE	—
Clonazepam	0,5 mg, BID et 1 mg, HS	—
Mirtazapine	30 mg, BID	Débutée : 2001
Béthanécol	10 mg, le matin et 20 mg, HS	Débuté : 9 jours avant hospitalisation
Terbinafine	250 mg, DIE	Débutée : 01/2005
Pantoprazole	40 mg, BID	—
Théophylline sirop	165 mg, au besoin	Dernière prise : 1 semaine avant hospitalisation
Carbonate de calcium	1000 mg, DIE	—
Vitamine D	800 UI, DIE	—

Évolution de la réaction

Lors des deux premiers jours d'hospitalisation, le patient a reçu des chocs de 200 joules (cardioversion électrique), car les TdP ne s'arrêtaient pas spontanément. Il a en plus reçu du magnésium IV, du potassium IV, de l'isoproterenol et des antiarythmiques. Du furosémide par voie IV et de la nitroglycérine IV ont également été ajoutés parce que le patient avait une surcharge pulmonaire. Du troisième au sixième jour, le patient a présenté plusieurs ébauches de TdP. Des bolus d'atropine IV ont alors été donnés. La méxilétine a aussi été débutée pour aider à stabiliser l'état du patient. Enfin, à partir du jour 7, R.M. n'a plus présenté de TdP. L'évolution de la réaction est présentée au tableau I et les détails du traitement reçu sont présentés au tableau II.

Discussion

L'allongement de l'intervalle QTc, c'est-à-dire un intervalle QTc supérieur à 440 ms, résulte d'un désordre de la

repolariation cardiaque. Il est associé à une augmentation du risque de TdP, une forme de tachycardie ventriculaire potentiellement mortelle. Les signes et symptômes pouvant en découler sont les vertiges, les palpitations, les convulsions, la syncope et la mort subite^{1,3}.

Il est à noter que le syndrome du long QT peut être congénital ou acquis. Parmi les causes acquises, il y a : les médicaments, les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), certains désordres cardiaques (cardiomyopathie, ischémie, bloc auriculo-ventriculaire, dysfonction du nœud sinusal), l'infection au VIH, les hémorragies sous-arachnoïdiennes, certains troubles alimentaires (anorexie, diète riche en protéines) et la consommation de cocaïne. Tous ces facteurs n'étaient pas présents chez le patient. En effet, les électrocardiogrammes réalisés lors de l'hospitalisation n'ont pas révélé la présence d'un dysfonctionnement du nœud sinusal ou

Tableau II : Traitement aigu et monitoring

Traitement		Jours d'hospitalisation													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14-17
Non pharmacologique															
Cardioversion électrique	200 J, prn	2x	2x												
Pharmacologique															
Médicaments	Posologie														
MgSO4	2 g, IV, prn														
Mg Rougier	30 mL, PO, TID														
Mg élémentaire	200 mg, PO, TID														
KCl	40 mEq, IV														
Potassium élémentaire	40 mEq, PO, BID 40 mEq, PO, DIE 20 mEq, PO, DIE														
Amiodarone	150 mg, IV														
Lidocaïne	Perfusion IV 1 mg/min + bolus 25-100 mg IV prn														
Méxilétine	100 mg, PO, TID														
Isoprotérénol	Perfusion IV 3 mcg/min														
Atropine	1 mg, IV, prn			3x	3x	1x	2x								
Nitroglycérine (Tridil ^{MD})	Perfusion 5-8 mcg/min														
Furosemide	20 mg, IV, BID 20 mg, PO, BID 20mg, PO, DIE														
Morphine	dose totale mg, IV, prn	45	130	70	50	115	35								
Éléments à monitorer	Cibles														
QTc	< 440 ms	502 509	452 423	659 740	409 479	467	455	453	438	—	460	—	411	399	446
Torsade de pointes	—	X	X	X	X	X	X								
Fréquence cardiaque moyenne	—	92	94	81	68	69	60	61	63	73	63	76	67	85	73
Potassium	3,5-5,4 mmol/L	3,9	3,9	4,0	4,4	4,2	4,3	4,4	4,3	4,7	3,8	4,3	3,9	—	4,1
Magnésium	0,65-1,05 mmol/L	0,77	0,80	1,07	0,90	-	0,84	0,96	0,75	0,71	0,76	0,93	0,78	-	0,81
Calcium	2,15-2,55 mmol/L	2,09	2,10	2,07	2,14	2,26	2,20	2,23	2,24	2,26	2,21	2,22	2,25	-	2,19

Légende  : sevrage

d'un bloc atrio-ventriculaire. Aussi, une coronarographie réalisée en cours d'hospitalisation s'est révélée normale, ce qui signifie que le patient ne présentait pas d'ischémie myocardique. Le patient n'avait pas non plus de symptômes laissant croire à une hémorragie intracrânienne, ne prenait pas de drogue et avait une alimentation normale. Enfin, le syndrome du long QT congénital n'a pas été recherché, car des causes pouvant expliquer l'apparition de TdP étaient présentes.

Les causes non pharmacologiques de l'allongement de l'intervalle QTc qui étaient présentes chez le patient sont l'hypocalcémie et la cardiomyopathie secondaire au VIH.

D'abord, les déséquilibres électrolytiques, soit l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie, prédisposent aux torsades de pointes^{1,2}. Dans le cas du patient, les niveaux sériques de potassium et de magnésium ont été normaux tout au long de l'hospitalisation. Cependant, il a

présenté une hypocalcémie du jour 1 au jour 5. L'impact de l'hypocalcémie dans l'induction de TdP n'est pas clairement établi. En fait, contrairement à l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, elle est rarement mentionnée dans la littérature scientifique comme étant un facteur de risque et il n'est jamais indiqué qu'il faille la corriger lors du traitement. L'hypocalcémie n'a donc probablement pas eu un grand impact dans l'induction de TdP chez le patient.

Ensuite, les patients infectés au VIH auraient tendance à avoir un intervalle QTc de base augmenté. En effet, une étude menée au Yale New Haven Hospital a révélé que 21,4 % des patients infectés au VIH avaient un intervalle QTc supérieur à 440 ms comparativement à 7 % des patients non infectés. Cette étude comprenait 42 patients infectés au VIH et 34 181 patients non infectés. Les patients prenant des médicaments allongeant le QTc, ayant un déséquilibre électrolytique ou un syndrome du long QT congénital ont été exclus de l'étude. L'incidence

augmentée de myocardite, de cardiomyopathie subclinique et de dysautonomie dus au VIH expliquerait la prolongation de l'intervalle QTc de base chez ces individus⁴. Dans le cas de ce patient, une échographie cardiaque réalisée au jour 3 a révélé une fraction d'éjection de 30-35 %, une hypertrophie ventriculaire gauche et des oreillettes modérément dilatées. Ceci suggère la présence d'une cardiomyopathie secondaire au VIH et pourrait expliquer l'allongement de l'intervalle QTc et la survenue de TdP.

Enfin, certains médicaments peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QTc et la survenue de TdP. Il y a d'ailleurs plusieurs facteurs, liés ou non au régime médicamenteux, qui favorisent l'induction de TdP par ces médicaments, dont le sexe (femme), l'intervalle QT de base augmenté, les troubles électrolytiques, la bradycardie, l'insuffisance rénale - hépatique ou cardiaque, la co-administration de médicaments allongeant le QT ou métabolisés aux cytochromes P450 et l'administration de doses élevées de médicaments. La médication du patient sera maintenant revue en fonction de ces éléments.

Agents non impliqués

La calcitonine, le clonazépam, le carbonate de calcium, la vitamine D, le gabapentin et le pantoprazole n'entraînent pas de bradycardie ni de déséquilibres électrolytiques. Ils ne sont pas non plus reconnus pour allonger l'intervalle QTc ou pour causer des arythmies ventriculaires³. Ils ne sont donc pas impliqués dans la survenue de la réaction indésirable.

Mirtazapine

Les ÉCG de 338 patients traités à la mirtazapine et de 261 patients recevant un placebo ont été comparés lors d'un essai clinique. L'intervalle QTc était en moyenne 1,6 ms plus long chez les patients prenant la mirtazapine. La dose utilisée n'était pas mentionnée⁵. Malgré cela, il est improbable que cet agent ait entraîné cette réaction indésirable, puisque la prolongation de l'intervalle QTc qu'il entraîne est minime.

Théophylline

Le patient prenait à l'occasion de la théophylline en sirop pour, à ses dires, faciliter l'expectoration de ses sécrétions. Il en avait d'ailleurs consommé 165 mg sept jours avant son admission à l'hôpital. Des arythmies ventriculaires ont été observées lors de surdosage à la théophylline, c'est-à-dire à des concentrations sériques dépassant 110 µmol/L⁶. Dans ce cas, aucun dosage sérique ne fut réalisé. Cependant, comme la dose maximale est de 900 mg par jour, il est peu probable que le patient ait présenté une intoxication en ne consommant que 165 mg.

Opioides

Le patient consommait de l'hydromorphone, de la morphine et du fentanyl pour le soulagement de ses douleurs.

Tous ces opioïdes peuvent entraîner une diminution de la fréquence cardiaque et de ce fait favoriser l'allongement de l'intervalle QTc et la survenue de TdP⁷. Malgré que la fréquence cardiaque de base du patient ne soit pas connue et que les doses de ces agents soient stables depuis quelques mois, il est possible qu'ils aient favorisé la survenue de la réaction indésirable en rendant le patient bradycarde.

Les arythmies font aussi partie des effets indésirables du fentanyl. Cependant, la nature de ces arythmies, la dose et la voie d'administration utilisées ne sont pas rapportées. Puisque le fentanyl n'a pas été cessé en cours d'hospitalisation et que l'état du patient s'est tout de même stabilisé, on peut conclure que cet agent n'était pas impliqué dans la survenue des TdP.

Béthanéchol

La prise de béthanéchol a débuté neuf jours avant l'hospitalisation du patient. À la suite de la prise de ce médicament, il a présenté des étourdissements et des palpitations.

Le béthanéchol a une structure chimique semblable à l'acétylcholine et possède de ce fait des propriétés similaires. Sur le plan cardiovasculaire, cela se reflète, entre autres, par un effet chronotrope négatif⁸. Comme le patient consommait déjà de nombreux agents bradycardisants, il est possible que l'ajout du béthanéchol ait diminué encore plus la fréquence cardiaque et ait de ce fait favorisé l'allongement de l'intervalle QTc. Cependant, il est aussi rapporté que le béthanéchol cause de l'hypotension, ce qui entraînerait de la tachycardie réflexe⁸. Dans ce cas, les étourdissements ressentis par le patient à la suite de la prise du béthanéchol pourraient s'expliquer par la diminution de la tension artérielle.

Méthadone

La méthadone, un opioïde synthétique, est utilisée pour le traitement des douleurs chroniques du patient. Sa prise a débuté en septembre 2004 et la dose a été augmentée graduellement jusqu'à 110 mg à prendre trois fois par jour. La dernière augmentation de la dose a été faite un mois avant l'hospitalisation du patient.

Selon le Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (CERT), il est admis que la méthadone peut allonger l'intervalle QTc et entraîner des TdP⁹. En effet, celle-ci favoriserait l'allongement de l'intervalle QTc en diminuant la fréquence cardiaque et en retardant la repolarisation. Cinquante-neuf cas d'allongement de l'intervalle QTc ont d'ailleurs été rapportés à la Food and Drug Administration (FDA). Parmi ceux-ci, 43 avaient en plus présenté des épisodes de TdP. Les doses utilisées étaient rapportées pour 42 des cas et étaient comprises entre 29 et 1100 mg par jour pour une moyenne de 410 mg par jour. Pour ce qui est des TdP, elles ont été observées à partir d'une dose de 65 mg par jour¹⁰.

Des interactions avec les autres médicaments consommés par le patient ont également pu favoriser l'accumulation de méthadone. En effet, la méthadone, le fentanyl, la mirtazapine, la terbinafine et la théophylline sont tous des substrats majeurs du cytochrome 3A4⁵⁻⁷. Il est alors possible qu'un ou plusieurs de ces agents aient eu plus d'affinité pour le cytochrome que la méthadone. Cela aurait alors entraîné une augmentation des concentrations de méthadone.

La méthadone a donc probablement été impliquée dans la survenue de la réaction indésirable. En effet, des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de TdP sont rapportés à des doses inférieures à ce que le patient prenait. D'ailleurs, à cause des nombreuses interactions possibles, la concentration de la méthadone était possiblement supérieure à 330 mg par jour.

Imputabilité

Selon l'algorithme de Naranjo¹¹, il est possible que la réaction indésirable ait été causée par la méthadone. En fait, à la suite de l'administration de doses relativement élevées de méthadone, le patient a présenté un allongement de l'intervalle QTc et des torsades de pointes, qui ont pu être observés à l'ÉCG. D'ailleurs, après la diminution des doses de méthadone, l'état du patient s'est stabilisé et l'intervalle QTc est revenu à des valeurs normales. Enfin, l'allongement de l'intervalle QTc et la survenue de TdP sont des réactions qui ont été rapportées à plusieurs reprises à la FDA.

Selon ce même algorithme, il est aussi possible que le bétanéchol soit un des agents en cause. En effet, après le commencement de cette médication, le patient a présenté des étourdissements et des palpitations qui se sont accentués à la suite d'une augmentation des doses. De plus, lors de l'hospitalisation, le bétanéchol a été cessé et, quelques jours plus tard, l'état du patient s'est amélioré. Ceci est possiblement dû à l'arrêt du bétanéchol, mais pourrait également résulter de la diminution des doses de méthadone.

Plusieurs autres facteurs favorisant l'allongement du QTc et l'apparition de TdP étaient présents chez le patient. En effet, la bradycardie causée par les opioïdes, les interactions aux cytochromes P450^{3A4}, l'hypocalcémie et la cardiomyopathie secondaire au VIH sont tous des éléments qui ont pu contribuer à la survenue de la réaction indésirable.

Traitement

Tout d'abord, la cardioversion électrique doit être utilisée si la TdP ne se termine pas spontanément. En fait, cela permet de convertir l'arythmie en rythme sinusal et de stabiliser le patient sur le plan hémodynamique^{2,3,12}.

Par la suite, il est essentiel de prévenir les récurrences de TdP, puisque ce type d'arythmie est potentiellement mor-

tel. Les agents pouvant être utilisés à cet effet sont le magnésium, le potassium, l'isoprotérénol, l'atropine et les antiarythmiques de classe IB². Le magnésium est le traitement de première intention, et ce, quels que soient les niveaux sériques de base. En effet, il est efficace à la fois pour traiter et pour prévenir les TdP³. Son mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé; cependant, on croit que son efficacité serait due au blocage des courants sodiques¹². Le potassium sert de traitement adjuvant au magnésium. En fait, il est important de maintenir des niveaux sériques de potassium supérieurs à 3,5 mmol/L, puisque l'hypokaliémie est un des facteurs importants pour l'induction de TdP. La bradycardie, en allongeant le QT, favorise aussi la survenue d'arythmie. L'isoprotérénol et l'atropine augmentent la fréquence cardiaque et permettent alors de diminuer l'intervalle QT². Les antiarythmiques de la classe IB, c'est-à-dire la méxilétiline, la lidocaïne et la tocainide, peuvent également être utilisés pour la prévention à court terme des TdP. En plus de prévenir la survenue d'arythmies, ils diminueraient l'intervalle QTc chez certains patients en bloquant les courants sodiques. Les antiarythmiques de la classe IA (quinidine, procainamide, disopyramide) et ceux de la classe III (sotalol, ibutilide, dofetilide, amiodarone) ne doivent pas être utilisés puisqu'ils allongent l'intervalle QTc^{2,3,12}. Enfin, le seul traitement qui est efficace à long terme pour prévenir les récurrences de torsade de pointes est l'élimination de la cause de l'allongement de l'intervalle QT^{2,3}.

Dans le cas de ce patient, de multiples facteurs ont favorisé l'allongement de l'intervalle QT et la survenue de TdP. Cependant, c'est sa médication qui en est principalement responsable. La méthadone, le bétanéchol, le sirop de théophylline, la mirtazapine et la terbinafine étaient les médicaments suspectés au départ. D'abord, la méthadone 110 mg à prendre trois fois par jour a été diminuée jusqu'à 20 mg à prendre trois fois par jour. À cette dose, un certain effet analgésique est conservé et aucun cas de TdP n'a été rapporté. Ensuite, le bétanéchol a été cessé, car il a possiblement favorisé l'allongement de l'intervalle QT en diminuant la fréquence cardiaque. Le sirop de théophylline a aussi été cessé, puisqu'il a possiblement été impliqué dans la survenue de la réaction indésirable. De plus, cet agent ne semblait pas vraiment nécessaire sur le plan thérapeutique pour ce patient. Enfin, la mirtazapine et la terbinafine ont été reprises en cours d'hospitalisation, car aucun lien avec la réaction indésirable n'avait pu être établi.

À l'arrivée du patient, l'intervalle QTc était supérieur à 500 ms, ce qui augmente le risque de TdP et de mort subite. L'isoprotérénol a alors été débuté pour raccourcir cet intervalle. Il s'est aussi avéré utile pour contrer l'effet bradycardisant du bétanéchol et des opioïdes. L'amiodarone a aussi été commencée au jour 1. Cependant, comme elle peut augmenter l'intervalle QTc, elle a été remplacée par la lidocaïne au jour 2. Lors de ces deux premiers jours d'hospitalisation, la cardioversion électrique a dû être uti-

lisée, puisque le patient a présenté des épisodes de TdP qui ne se terminaient pas spontanément. Comme le patient a encore eu plusieurs ébauches de torsades de pointes et que l'intervalle QTc était très augmenté (659-740 ms), la méxilétiline a été ajoutée au jour 3 pour diminuer cet intervalle et contrôler les possibles arythmies. L'atropine a aussi été utilisée afin de diminuer plus efficacement et rapidement l'intervalle QTc. Tout au long de l'hospitalisation, le patient a reçu du magnésium et du potassium, qui sont le traitement de base des torsades de pointes. Les détails du traitement sont présentés au tableau II.

Le patient a quitté l'hôpital avec comme nouveau médicament du ramipril 10 mg à prendre une fois par jour. En fait, les IECA peuvent être utilisés pour le traitement de la cardiomyopathie secondaire au VIH¹³.

Conclusion

La présentation de ce cas permet de mettre en lumière la composante multifactorielle de l'allongement de l'intervalle QTc et de la survenue de TdP. En effet, chez ce patient, la méthadone a possiblement entraîné la réaction indésirable. Cependant, plusieurs autres éléments (c'est-à-dire la bradycardie, les interactions médicamenteuses, la cardiomyopathie secondaire au VIH et l'hypocalcémie) coexistant simultanément ont possiblement favorisé l'apparition des effets indésirables. Vu la présence de ces nombreux facteurs, les médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc devraient être évités chez ce patient.

Bref, avant de commencer à utiliser un médicament pouvant allonger l'intervalle QTc, il ne faut pas oublier de vérifier si d'autres éléments affectant cet intervalle sont aussi présents. Si tel est le cas, il faut alors vérifier si d'autres choix de traitement sont disponibles ou sinon demander à ce qu'un suivi étroit soit réalisé en cardiologie (ÉCG de contrôle).

Pour toute correspondance :

Isabelle Carier

Département de pharmacie

Hôpital Laval

2725, chemin Sainte-Foy

Sainte-Foy G1V 4G5

Tél. : (418) 656-8711, poste 2620

Télé. : (418) 656-4656

Courriel : Isabelle.Carier@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: To present a case of prolonged QT interval and torsades de pointes secondary to administration of high doses of methadone.

Case Summary: A 41 year old patient with HIV takes, among other medications, 100 mg three times a day of methadone for the treatment of chronic pain. Secondary to the addition of bethanechol to his medication regime to treat urinary retention, the patient suffered dizziness and palpitations, and then fainted. He was then admitted urgently to the hospital. The electrocardiogram revealed a QTc of 502 ms and torsade de pointes arrhythmia.

Discussion: Methadone is a synthetic opioid that can be used for pain relief. It is now recognized that this agent can lead to a prolonged QT interval and torsades de pointes. However, numerous other pharmacologic and non-pharmacologic causes can favor the onset of these events. For example, in this patient, it is possible that electrolyte imbalance, bradycardia or a medication other than methadone could have precipitated this outcome.

Conclusion: When reviewing medication profiles, it is important to keep in mind that QT interval prolongation and the onset of torsades de pointes can have a multifactorial etiology.

Key Words: methadone, QT interval, torsades de pointes

Références

1. Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. Torsade de pointes : the clinical considerations. *Int J Cardiol* 2004;96:1-6.
2. Khan IA. Long QT syndrome : Diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.
3. Berul CI, Seslar SP, Zimetbaum P, Josephson ME. Acquired Long QT Syndrome. Dans : UpToDate. Rose BD, rédacteurs, UpToDate, Wellesley MA, 2005.
4. Kocheril AG, Bokhans SA, Batsford WP, Sinusas AJ. Long QTc and torsades de pointes in human immunodeficiency virus disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2810-16.
5. Mirtazapine. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, [En ligne]. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2006. http://ecps.pharmacists.ca/CPHA_FR/main.htm.
6. Théophylline. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, [En ligne]. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2006. http://ecps.pharmacists.ca/CPHA_FR/main.htm.
7. Fentanyl. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, [En ligne]. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2006. http://ecps.pharmacists.ca/CPHA_FR/main.htm.
8. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. Dans : Hardman JG, Limbird LE, rédacteurs. *Goodman and Gilman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10e éd. McGraw-Hill, New York. 2001. p.155-73.
9. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. Drugs with Risk of Torsades de Pointes, [En ligne] Arizona: The University of Arizona Health Center, 2002. <http://www.arizonacert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm#> (site visité le 15 mai 2005).
10. Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users : reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:747-53.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I. A method of estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
12. Corelli RL, Kradjan WA, Koda-Kimble MA, Young LY, Guglielma BJ, Alldredge BK. Assessment of therapy and pharmaceutical care. Dans: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK, Corelli RL, rédacteurs. *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*. 8th ed. Baltimore : Applied Therapeutics Inc; 2005 p. 1-22.
13. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of Dilated Cardiomyopathy and Detection of HIV in Myocardial Cells of HIV-Positive Patients. *N Engl J Med* 1998;339:1093-99.