

Allongement de l'intervalle QT secondaire aux antipsychotiques chez un jeune patient

Véronique Savard^{1,2,5}, Pharm.D, Laurent Desbiolles^{1,3,5}, Pharm.D, Sabrina Tremblay^{1,4}, Pharm.D.

¹Candidate au Programme de maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada, au moment de la rédaction;

²Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre de santé et de services sociaux de la Mitis, Mont-Joli (Québec) Canada;

⁵Les deux premiers auteurs ont contribué de façon équivalente au présent article

Reçu le 30 septembre 2012; Accepté après révision par les pairs le 12 février 2013

Résumé

Objectifs : Présenter un cas d'allongement de l'intervalle QT et de possibles torsades de pointes à la suite de l'ajout de rispéridone au traitement d'un jeune patient qui n'avait pas de facteurs de risque pour développer ces complications cardiaques.

Résumé du cas : Il s'agit d'un patient de 21 ans atteint d'un trouble envahissant du comportement et de dépression majeure traité avec de la fluoxétine et de l'aripiprazole. Après le remplacement de l'aripiprazole par de la rispéridone, le patient se plaint d'étourdissements et de palpitations passagers. L'électrocardiogramme révèle une anomalie de l'onde T ainsi que l'allongement de l'intervalle QT corrigé, qui atteint 469 ms. La rispéridone est alors remplacée par l'halopéridol, et l'allongement de l'intervalle QT corrigé atteint 507 ms. La valeur de l'intervalle QT corrigé se normalise lors du remplacement de l'halopéridol par la perphénazine.

Discussion : Le prolongement de l'intervalle QT par les antipsychotiques est une complication bien connue. Ce patient prenait également de la fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6. L'augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone serait de 4 à 10 fois supérieure lorsque cet antipsychotique est combiné à la fluoxétine. Il y aurait ainsi une augmentation du risque d'effets secondaires, tels que les effets extrapyramidaux, la prolongation de l'intervalle QT ainsi que les torsades de pointes avec l'association de rispéridone et fluoxétine.

Conclusion : Lorsqu'on entreprend l'administration d'un médicament ayant le potentiel de prolonger l'intervalle QT, il est important d'évaluer les facteurs de risque contribuant à cette complication et de les corriger. Il faut également porter une attention particulière à la présence d'interactions médicamenteuses.

Mots clés : Antipsychotique atypique, fluoxétine, interaction, intervalle QT, rispéridone, torsades de pointes

Introduction

Les médicaments utilisés pour le traitement des maladies mentales représentent une portion significative des médicaments vendus au Québec. En effet, selon les statistiques annuelles de la Régie de l'assurance maladie du Québec en 2011, les psychotropes constituent la classe de médicaments la plus fréquemment prescrite aux adhérents à l'assurance maladie (10,4 %) et aux bénéficiaires d'une aide financière de dernier recours (21,3 %) ainsi que la cinquième classe la plus prescrite aux personnes de 65 ans et plus (5,8 %)¹.

Malgré leur large utilisation, ces médicaments ne sont pas dépourvus de risque. Les psychotropes, correspondant aux antipsychotiques et aux antidépresseurs selon la classification de l'American Hospital Formulary Service (AHFS), peuvent causer des effets indésirables importants, entre autres à la fonction cardiaque, tels que la prolongation de l'intervalle QT pouvant entraîner des torsades de pointes et même causer

le décès^{1,2}. La relation entre la prolongation de l'intervalle QT et le risque d'événements indésirables cardiaques serait exponentielle². L'intervalle QT représente le temps entre la dépolarisation ventriculaire et sa repolarisation complète²⁻⁵. Une prolongation de l'intervalle QT reflète un délai accru entre ces deux phénomènes, en d'autres mots, un ralentissement de la conduction électrique cardiaque des ventricules. À de rares occasions, ce phénomène peut mener ultimement à l'apparition de torsades de pointes pouvant entraîner une mort subite²⁻⁵. Le risque de prolongation de l'intervalle QT augmente généralement avec la dose du médicament ou en présence d'interactions médicamenteuses⁶.

Récemment, le métabolite actif de la rispéridone, le 9-hydroxyrispéridone ou palipéridone, a fait l'objet d'une étude concluant qu'il y aurait une corrélation de cause à effet entre l'augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite et l'allongement de l'intervalle QT chez 61 sujets humains⁷. Une controverse demeure néanmoins à

savoir si les risques cardiovasculaires associés aux autres antipsychotiques typiques et atypiques diffèrent à la fois entre eux, au sein d'une même classe, et/ou entre les classes²⁻⁸. Ajoutant à ce fait que les comorbidités et caractéristiques des patients qui reçoivent des antipsychotiques varient, les suivis devraient donc être individualisés. Peu de littérature médicale est disponible sur le suivi cardiaque optimal d'un patient ne présentant a priori aucun facteur de risque intrinsèque apparent, mais où la présence d'interactions médicamenteuses augmente le risque d'effets secondaires cardiaques.

Le cas actuel est celui d'un jeune adulte sans antécédent cardiovasculaire, qui, pendant son hospitalisation, a subi une augmentation significative de l'intervalle QT accompagnée de symptômes cardiaques à la suite de modifications apportées à sa prescription d'antipsychotiques. La revue de la littérature médicale qui fait suite à la description du cas permet de discuter des risques associés à une prolongation de l'intervalle QT ainsi que des éléments à considérer lors du suivi optimal à effectuer en fonction de chaque patient. Le cas présenté permettra de faire ressortir certains facteurs pouvant influencer la prolongation de l'intervalle QT, de comprendre l'importance du suivi cardiaque optimal des patients sous antipsychotiques, en particulier lorsqu'une interaction médicamenteuse est présente.

Description de cas

Un homme de 21 ans, caucasien, pesant 84 kg, est amené à l'urgence par sa mère, qui n'est plus en mesure de s'occuper de lui. Ses parents sont divorcés et il n'a pas été en contact avec son père depuis quelques années. Il va à l'école et demeure avec sa mère et son frère jumeau. Aucun antécédent psychiatrique ou de mort subite avant l'âge de 50 ans n'est connu dans la famille. Le jeune homme n'a pas d'allergie, ne consomme ni drogue ni tabac, mais occasionnellement de l'alcool. Ses antécédents médicaux connus sont principalement d'ordre psychiatrique : à l'âge de 17 ans, il a reçu un diagnostic de trouble envahissant du comportement, probablement un trouble autistique. Il y a un an, il a été hospitalisé pour une dépression majeure avec des caractéristiques psychotiques. Depuis cette dernière hospitalisation, il est traité avec de l'aripiprazole dosée à 5 mg une fois par jour ainsi que de la fluoxétine à 30 mg une fois par jour. Depuis le début de ces traitements, le patient a pris 30 kg. Son état clinique était stable jusqu'à ce qu'il décide de cesser de prendre ses médicaments, un mois auparavant.

Il se présente à l'urgence avec des hallucinations auditives ainsi que des pensées suicidaires et homicidaires. Selon sa mère, il présente un affect triste et des hallucinations auditives de voix inconnues qui lui commandent de rester loin des autres, de blesser et même de tuer son frère ainsi que de se suicider. Les voix l'empêchent de dormir le soir. À la maison, il était de plus en plus agité, et ses problèmes de comportement augmentaient. À l'école, il n'était plus en mesure de suivre ses cours. Il se présente donc au jour 0 avec une faible hygiène corporelle. Il a aussi perdu 15 kg dans le dernier mois. Le patient ne comprend pas la raison de sa présence à l'urgence, est anhédonique, peu volubile, a des pensées incohérentes et manque de jugement. Il nie avoir des hallucinations à ce moment-là. Sa pression artérielle est normale, mais il a tendance à être tachycarde (généralement

70 à 100 battements par minute (bpm) avec des pics à 120 bpm), son bilan électrolytique est normal tout comme ses fonctions rénale, hépatique et thyroïdienne. Le patient n'a aucun antécédent cardiaque et n'est pas diabétique.

Le patient est donc admis à l'unité de soins psychiatriques afin de stabiliser ses symptômes et d'organiser un hébergement adapté à ses besoins, puisque sa mère ne veut plus le reprendre à la maison s'il demeure dans la condition où il se trouve à ce moment-là. On reprend l'administration des antipsychotiques pris antérieurement : aripiprazole, 5 mg par jour et fluoxétine, 10 mg par jour titrée à 20 mg en deux jours. Le zopiclone dosé à 7,5 mg est aussi prescrit par voie orale au besoin contre l'insomnie ainsi que le lorazépam dosé à 1 à 2 mg par voie orale ou intramusculaire toutes les quatre à six heures en cas d'agitation. La figure 1 décrit la chronologie des événements pendant cet épisode de soins.

Au jour 6, étant donné l'insomnie persistante, on ajoute de la quétiapine dosée à 50 mg au coucher. Au jour 7, à la suite de l'analyse du dossier, on retire les antipsychotiques et on ajoute la rispéridone à 1 mg deux fois par jour à la fluoxétine dosée à 20 mg par jour. Le matin du jour 9, le patient se sent étourdi, a des palpitations, est pâle, et ses symptômes psychiatriques ne sont toujours pas maîtrisés. La mesure de ses signes vitaux donne les valeurs suivantes : pression artérielle de 119/77 mmHg et rythme cardiaque de 98 bpm. On suspecte alors que la cause de son malaise est secondaire à l'hypotension orthostatique que peut causer la rispéridone. On lui demande alors de se lever lentement et la dose de rispéridone est changée en une seule prise de 2 mg en soirée. Un peu plus tard dans la même journée, lors de la séance d'ergothérapie, le patient s'écroule soudainement, mais se relève peu de temps après. L'équipe de soins effectue alors un électrocardiogramme (ECG). L'intervalle QT corrigé (QTc) s'est allongé pour atteindre 469 ms avec un rythme cardiaque à 113 bpm (intervalle QTc prolongé lorsque > 450 ms chez les hommes adultes²⁻⁵, toutes les valeurs d'intervalles QT ont été ajustées en fonction de la fréquence cardiaque, d'où l'abréviation QTc).

L'ECG montre aussi une anomalie de l'onde T, signe précédant souvent les torsades de pointes⁴. La consultation en cardiologie laisse supposer que le patient a probablement subi un épisode présyncopal, précédé de palpitations, pouvant ou non être lié à un allongement de l'intervalle QTc ou à de la tachycardie ventriculaire. Le cardiologue propose donc de remplacer la rispéridone par un agent moins susceptible de prolonger l'intervalle QT ou tout au moins de diminuer la dose de rispéridone et de faire un suivi plus étroit et de procéder régulièrement à un ECG.

L'équipe de soins décide de retirer la rispéridone au jour 10. Elle évalue alors les solutions de remplacement des antipsychotiques. Étant donné que le patient a pris 30 kg durant la dernière année, l'olanzapine, qui cause fréquemment un gain de poids, n'est pas retenue. Le retour à l'aripiprazole est aussi écarté, étant donné que l'équipe soupçonne que le gain de poids y est secondaire. La ziprasidone et la quétiapine sont aussi écartées, puisque l'équipe traitante considère que le risque de prolongation de l'intervalle QT est toujours possible avec ces agents. Elle pense alors aux antipsychotiques typiques. Aucun autre bilan électrolytique n'est effectué à ce moment.

Du jour 10 au jour 13, le jeune homme ne reçoit aucun antipsychotique. Durant cette période, on lui demande de consigner ses hallucinations dans un carnet et d'en aviser l'équipe traitante. Au jour 13, on entreprend un traitement à l'halopéridol à raison de 1 mg deux fois par jour et on demande un suivi cardiaque régulier par ECG. Au jour 16, l'ECG montre un intervalle QTc de 507 ms avec un rythme cardiaque de 60 bpm. Étant donné la demi-vie de la rispéridone d'environ 20 heures, l'équipe de cardiologie propose de continuer le traitement à l'halopéridol, puisqu'il faut au moins cinq jours pour éliminer complètement la rispéridone et envisager le retour à la normale de l'intervalle QTc. On propose également de refaire un ECG.

Malgré ces suggestions, on interrompt l'administration de l'halopéridol au jour 16, ainsi que de tous les médicaments donnés au besoin. Au jour 20, l'ECG montre un intervalle QTc normal de 349 ms avec un rythme cardiaque de 54 bpm (normal < 450 ms). La note d'évolution mentionne alors l'interaction existante entre la fluoxétine et la rispéridone, qui aurait pu causer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antipsychotique, mais l'équipe traitante décide de ne pas intervenir à cet égard. La loxapine et la diphenhydramine sont prescrites comme médicaments pris au besoin contre l'agitation. Le patient ne prend alors aucun des antipsychotiques habituels et doit noter encore ses hallucinations, qui sont toujours présentes.

Au jour 35, soit 18 jours après l'arrêt de tous les antipsychotiques, l'ECG montre un intervalle QTc toujours normal de 362 ms avec un rythme cardiaque de 60 bpm. Le patient n'a eu besoin d'aucun médicament contre l'agitation. Le traitement à la perphénazine, un antipsychotique typique, est alors réinstauré à raison de 8 mg une fois par jour à la suite de la recommandation du pharmacien en psychiatrie. Au jour 38, la dose est augmentée à 8 mg deux fois par jour. Au jour 42, l'ECG démontre un intervalle QTc toujours normal de 342 ms avec un rythme cardiaque de 54 bpm.

Au jour 46, on réduit la dose de perphénazine à 4 mg le matin et 8 mg en après-midi, car le patient est très somnolent en matinée. Au jour 48, le patient présente un épisode de dystonie, mais une dose de benzotropine intramusculaire permet d'y remédier rapidement. La dose de perphénazine est alors réduite à une seule prise de 8 mg au coucher. L'état du patient s'améliore, et les effets indésirables diminuent.

L'ECG effectué à ce moment-là est normal avec un QTc de 356 ms et un rythme cardiaque de 56 bpm.

Au jour 50, une dose de zopiclone est ajoutée régulièrement au coucher afin de traiter l'insomnie. Au jour 55, le patient rapporte une amélioration sur le plan des hallucinations auditives, et il interagit beaucoup mieux avec les autres (figure 1). Sa mère est alors satisfaite de l'amélioration des symptômes psychiatriques de son fils. Ce dernier obtient finalement son congé de l'hôpital. Selon une lettre écrite par sa mère quelque temps après son départ, son fils se porte beaucoup mieux et il n'a plus d'idées suicidaires ou homicidaires.

Analyse

Plusieurs auteurs s'entendent pour définir un intervalle QTc long à plus de 450 ms pour un homme et 470 ms pour une femme. On parle aussi d'un seuil cliniquement significatif d'allongement de l'intervalle QTc, où une action de la part du clinicien doit être entreprise, à plus de 500 ms ou d'une augmentation de 10 à 60 ms par rapport à la valeur de base du patient à la suite de la prise d'un médicament²⁻⁵. Ces valeurs sont par contre controversées et ne font pas l'unanimité. Il est important de mentionner que l'intervalle QT change en fonction du rythme cardiaque : plus le rythme est rapide, plus l'intervalle est court et vice versa². Il est possible de corriger la valeur de l'intervalle QT obtenue (intervalle QTc) et de l'ajuster en fonction du rythme cardiaque par la formule de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{R-R}$) où R-R = 60/fréquence cardiaque en secondes pour avoir une mesure standard et reproductible⁴. Notons qu'il existe d'autres formules d'ajustement, telle la formule de Fridericia, soit ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$), qui devrait être préférée dans les cas de tachycardie, puisque la formule de Bazett tend à corriger à la hausse la valeur de QTc de ces patients^{4,6}. De plus, l'allongement de l'intervalle QT peut être associé à une modification de l'onde T, ce qui est considéré comme un facteur de risque important de torsades de pointes, reflétant un trouble dans la repolarisation adéquate du ventricule⁴.

Les antipsychotiques peuvent prolonger l'intervalle QT et causer des arythmies (étourdissements, syncopes, palpitations) dont des torsades de pointes, qui peuvent parfois causer une fibrillation ventriculaire et aboutir à une

Jour	-365	-30	0	1	6	7	8	9	10	13	16	20	35	38	42	46	48	55				
Médicaments	Hospitalisation																		Congé			
Fluoxétine	30 mg matin	Arrêt par le patient	↑10 mg matin	↑20 mg matin	→																	
Aripiprazole	5 mg matin	Arrêt par le patient	↑5 mg matin	→		Arrêt																
Quétiapine				50 mg matin		Arrêt																
Rispéridone						1 mg soir	↑1 mg matin et soir	2 mg soir	Arrêt													
Halopéridol										1 mg matin et soir	Arrêt											
Perphénazine													8 mg matin	↑8 mg matin et soir	→	↓4 mg matin et 8 mg soir	↓8 mg soir					
Intervalle QTc									469				507	349	362			342			356	→

Figure 1. Chronologie des événements

mort subite²⁻⁵. L'incidence spécifique de torsades de pointes associée à chaque antipsychotique n'est pas connue à l'heure actuelle, puisque nous détenons seulement quelques rapports de cas sur le sujet. À titre d'exemple, Wenzel-Seifert et ses collègues rapportent un allongement du QTc de 3,8 à 8,9 ms avec l'halopéridol, de 2,0 à 11,6 ms avec la rispéridone, de -2 à 19,6 ms avec la quétiapine et 0 à 10,0 ms avec la fluoxétine⁶. La perphénazine et l'aripiprazole, quant à elles, diminueraient l'intervalle QTc⁶. Il est important de mentionner que l'interprétation de ces différences du risque de modification de l'intervalle QT est controversée⁹.

Les rapports de cas faisant état de torsades de pointes impliquant la rispéridone sont rares. Parmi ceux recensés, la rispéridone était combinée avec d'autres médicaments pouvant également allonger l'intervalle QT et augmenter le risque de torsades de pointes (comme le citalopram¹⁰ ou la quétiapine¹¹) ou il s'agissait de cas d'intoxication ou de surdosage⁶. Il ne semble pas y avoir de cas recensé chez les sujets sains sans facteur de risque⁶.

Le risque de torsades de pointes est généralement plus élevé chez les patients hospitalisés, compte tenu de l'instabilité de leur condition^{2,4,5}. Plus spécifiquement, les désordres électrolytiques intrinsèques et/ou idiopathiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), la bradycardie, les problèmes hépatiques, rénaux ou thyroïdiens augmentent le risque de prolongation de l'intervalle QT. De plus, les problèmes cardiaques congénitaux et hypertrophiques, l'abus de substances, les polymorphismes génétiques, l'âge supérieur à 65 ans ainsi que le sexe féminin sont parmi les facteurs de risque les plus reconnus²⁻⁵.

Par ailleurs, le risque de torsades de pointes augmente significativement en fonction du nombre de médicaments agissant sur l'intervalle QT utilisés simultanément par un patient^{8,9,12}. Ainsi, la valeur de l'allongement de l'intervalle QT semblerait supérieure à la simple addition des valeurs des facteurs individuels⁶. En dernier lieu, le risque augmente en fonction des concentrations plasmatiques des médicaments (doses utilisées, interactions médicamenteuses, polymorphisme génétique des enzymes hépatiques, vitesse élevée d'absorption des médicaments, en particulier par voie intraveineuse)^{8,9,12}.

Le suivi de l'innocuité des médicaments allongeant l'intervalle QT devrait comprendre des ECG²⁻⁵. Les patients présentant des facteurs de risque devraient en bénéficier lors du début du traitement et lors de l'atteinte des concentrations plasmatiques à l'équilibre ou thérapeutiques⁶. Il importe de corriger les désordres électrolytiques préexistants avant d'entreprendre un traitement^{2,4}. On suggère même de maintenir la kaliémie dans les valeurs supérieures de la concentration plasmatique habituelle pour les patients présentant des facteurs de risque⁶. Il faudrait utiliser la plus petite dose efficace, tenant compte des interactions médicamenteuses possibles, ainsi qu'une titration lente de l'antipsychotique^{2,4,6}. Finalement, un allongement significatif de l'intervalle QT devrait idéalement mener à l'arrêt du médicament incriminé. Si cela n'est pas possible, il faudrait apporter une modification à la médication du patient (par exemple, une diminution de la dose du médicament en cause), accompagnée d'un suivi cardiaque adéquat par l'équipe de soins, surtout en l'absence d'autres causes plausibles d'allongement de l'intervalle QT^{2-4,6}.

Discussion

Selon l'algorithme de Naranjo, il est probable qu'il y ait une relation de causalité entre l'administration de rispéridone et les symptômes du patient (7 points sur l'échelle)¹³. Tout d'abord, on peut recenser plusieurs études et rapports de cas qui démontrent que la rispéridone présente un risque significatif d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, plus particulièrement en présence de facteurs de risque^{5,10,11,14}. De plus, dans ce cas, il existe un lien temporel clair entre l'administration de rispéridone et les symptômes : ils sont apparus rapidement après l'introduction du médicament, se sont aggravés lorsque la dose quotidienne a été combinée en une seule dose et ils ont disparu rapidement après l'arrêt du traitement. Quelques jours ont été nécessaires pour que la valeur de l'intervalle QTc se normalise à l'ECG. Par ailleurs, un ECG de contrôle n'a pas été effectué avant de commencer l'administration de la rispéridone, il n'est donc pas possible de savoir s'il y avait déjà allongement de l'intervalle QTc du patient avant qu'il ne reçoive le médicament.

Outre l'ajout de la rispéridone, il ne semble pas y avoir d'autres explications aux symptômes dans ce cas, bien que le mécanisme par lequel cet antipsychotique aurait entraîné une syncope et des palpitations ne peut être déterminé avec certitude. Lorsque le patient a présenté des vertiges pour la première fois au jour 9, le médecin traitant a suspecté une hypotension orthostatique. Or la valeur normale des signes vitaux a permis d'écarter cette hypothèse par la suite. Par ailleurs, une tachyphylaxie à l'hypotension orthostatique causée par les antipsychotiques se développe généralement en une à deux semaines après le début du traitement. Pour diminuer les symptômes du matin, la dose de 1 mg deux fois par jour est passée à 2 mg une fois par jour en soirée. Peu de temps après ce changement, le patient a eu des palpitations suivies d'une syncope. Pour être en mesure de démontrer hors de tout doute que ces symptômes étaient liés à une arythmie cardiaque, soit des torsades de pointes ou autre, il aurait fallu lui faire passer un ECG au moment même où le patient a eu sa syncope. Plusieurs arythmies se corrigent en effet d'elles-mêmes et ne laissent pas de traces persistantes sur l'ECG¹⁴.

Retour sur le cas

À l'urgence, l'aripiprazole a été remplacée par la rispéridone pour réduire les effets métaboliques, car selon la mère du jeune homme, il avait pris environ 30 kg dans la dernière année. L'aripiprazole a toutefois un effet mineur sur la prise de poids et est un des antipsychotiques qui semble le moins allonger l'intervalle QT et causer des torsades de pointes¹⁵. Il est important de noter que, depuis la dernière année, le patient s'était isolé chez lui et faisait peu d'activité physique, ce qui a pu contribuer à sa prise de poids. Après la syncope du patient, son traitement a été changé pour l'halopéridol. Une diminution de la dose de rispéridone n'aurait pas vraiment pu être prise en considération, car le patient avait toujours des hallucinations auditives malgré l'augmentation de la dose de cet agent.

Un autre fait important à considérer dans ce cas est la présence d'interactions médicamenteuses. L'aripiprazole, la rispéridone, l'halopéridol ainsi que la perphénazine sont métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6. Ce cytochrome est

la principale voie métabolique de la rispéridone et de son métabolite actif, la 9-hydroxyrispéridone. Cette dernière a une activité similaire à la rispéridone. En raison du polymorphisme génétique associé au CYP2D6, la demi-vie de ce médicament peut varier de trois heures chez les métaboliseurs rapides à 30 heures chez les métaboliseurs lents. La demi-vie moyenne est d'environ 20 heures¹⁵. Considérant que 5 à 10 % de la population caucasienne aurait un polymorphisme lent du CYP2D6, on ne peut exclure cette possibilité chez notre patient¹⁶. La demi-vie des autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 mentionnés précédemment peut également varier grandement suivant la même logique. Dans ce cas, le patient prenait de la fluoxétine, qui est un inhibiteur puissant du CYP2D6¹⁷. Cette interaction médicamenteuse se traduit par une augmentation considérable des concentrations plasmatiques de rispéridone, ce qui augmente les risques d'effets secondaires et de prolongement de l'intervalle QT¹⁷. L'augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone serait de 4 à 10 fois supérieure lorsque cette dernière est combinée à la fluoxétine¹⁷. Le risque d'effets secondaires, tels que le risque d'effets extrapyramidaux, de prolongation de l'intervalle QT ainsi que de torsades de pointes, s'en trouverait augmenté^{8,9,12,17}. Considérant l'interaction et la possibilité que le patient soit métaboliseur lent du CYP2D6, il serait aussi possible que les symptômes soient attribuables à un surdosage de rispéridone. Dans ce cas, il aurait été optimal de doser les concentrations plasmatiques de rispéridone ainsi que de son métabolite actif^{16,17}. Finalement, en plus de l'interaction pharmacocinétique avec la fluoxétine, il y a aussi possibilité d'interaction pharmacodynamique, puisque la fluoxétine pourrait aussi potentiellement causer un allongement de l'intervalle QT, bien que le risque associé aux torsades de pointes soit faible⁶.

Ainsi, les interactions médicamenteuses, en plus de la possibilité de polymorphisme génétique, pourraient expliquer pourquoi l'intervalle QTc du patient a continué de s'allonger cinq jours après le retrait de la rispéridone. Cependant, il est impossible d'imputer la seconde augmentation de l'intervalle QTc (de 467 à 507 ms) uniquement à la rispéridone, puisque le patient avait également reçu de l'halopéridol pendant trois jours. Étant donné que l'intervalle QTc était encore plus élevé à ce moment-là, l'halopéridol a également été retiré.

Conduite à tenir en cas de prolongement de l'intervalle QT

Bien que le risque de prolongement de l'intervalle QT par certains médicaments soit reconnu depuis plusieurs années, peu de lignes directrices ont été développées afin d'orienter la conduite à tenir lorsque l'on désire entreprendre une thérapie avec un tel médicament ou lorsqu'un prolongement de l'intervalle QT se produit en cours de traitement. L'*American College of Cardiology*, de concert avec l'*American Heart Association et l'European Society of Cardiology*, a émis des recommandations à cet égard⁴.

Dans tous les cas, il faut en premier lieu identifier les patients qui risquent un prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes en fonction de leurs facteurs de risque non modifiables. L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie, trois facteurs de risque modifiables, devraient être corrigés s'ils sont présents chez un patient. Pour les patients présentant plusieurs facteurs de risque et dont le clinicien suspecte la présence d'un intervalle

QT allongé ou d'une anomalie de l'onde T, il est logique d'obtenir un ECG de base avant d'administrer un nouveau médicament allongeant l'intervalle QT, afin d'en déterminer la valeur de base. Si cette valeur est plus élevée que la limite supérieure normale, le suivi par l'entremise des ECG devra être plus étroit. Dans la littérature médicale, il n'existe pas de valeur minimale d'intervalle QTc pour laquelle un traitement avec un médicament qui prolongerait l'intervalle QT serait contre-indiqué. La décision de traiter ou non un patient avec ce médicament est basée sur le jugement du clinicien. Il incombe de s'assurer de bien évaluer les risques et les avantages de la thérapie et de considérer les autres possibilités de traitement¹⁸⁻²⁰. Pour ces patients, on devrait aussi utiliser la plus petite dose efficace de l'agent et réduire le plus possible les interactions médicamenteuses, autant pharmacocinétiques que pharmacodynamiques.

Quant à la fréquence des suivis, il est recommandé de faire un ECG lors de l'atteinte de l'état d'équilibre du médicament après chaque changement de dose ou si l'on suspecte la présence d'une interaction médicamenteuse^{3,4}. La fréquence des suivis est laissée à la discrétion des cliniciens. Des suivis moins fréquents sont acceptables si la condition du patient le permet et s'il présente peu de facteurs de risque²⁰. Toutefois, si un patient présentant un intervalle QTc allongé, a une syncope ou s'il y a présence d'anomalies à l'ECG, il est alors fortement conseillé de retirer tout médicament pouvant contribuer à un allongement de l'intervalle QT et de corriger les désordres électrolytiques s'il y en a. Un ECG quotidien pourrait être indiqué pour ces patients jusqu'à ce que le médicament incriminé soit totalement éliminé de l'organisme⁴.

Conclusion

Chez le patient dont le risque de prolongation de l'intervalle QT est faible, il est possible que les effets des interactions médicamenteuses soient sous-estimés. Notre cas concerne un homme de 21 ans, ayant subi une syncope précédée de palpitations à la suite de la prise de rispéridone. Pour ce patient, les interactions médicamenteuses liées à l'ajout de la rispéridone à la fluoxétine puis le passage à l'halopéridol ont probablement contribué à la prolongation de l'intervalle QTc. Ces interactions médicamenteuses d'une part pharmacodynamiques, étant donné l'utilisation d'une polypharmacie prolongeant l'intervalle QT, et d'autre part pharmacocinétiques, compte tenu de l'inhibition du métabolisme de ces médicaments, en auraient été responsables.

En règle générale, il importe d'évaluer le risque d'allongement de l'intervalle QT chez un patient avant d'entreprendre un traitement médicamenteux et de corriger les facteurs de risque modifiables. Un ECG de base pourrait être effectué avant l'administration des médicaments. Il revient à l'équipe traitante de juger de la fréquence des suivis de ces patients : un patient plus à risque devrait être suivi régulièrement, au moins jusqu'à l'atteinte des concentrations plasmatiques cibles et lors de l'ajustement des doses. Ainsi, la plus petite dose efficace de médicament devrait être utilisée, et les cliniciens doivent faire en sorte de réduire les interactions médicamenteuses chez leurs patients.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Les auteurs remercient Louise Mallet, Julie Méthot et Roxane Therrien, responsables du cours Communication scientifique à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour les commentaires reçus lors de la rédaction de cet article.

Références

1. Régie de l'assurance maladie du Québec. Statistiques annuelles de la RAMQ 2011. [en ligne] https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsullInfoStatsCNC_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE_COUR=2&LANGUE=fr-CA#PosMiddleTab (site visité le 28 novembre 2012).
2. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:85-95.
3. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003;74:291-306.
4. Drew BJ, Ackerman AJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V et coll. Prevention of torsade de pointe in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:1047-60.
5. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-82.
6. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:687-93.
7. Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N et coll. QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy métabolite paliperidone. *Hum Psychopharmacol* 2012 ;27:39-42.
8. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649-71.
9. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007;153:891-9.
10. Blaschke D, Parwani AS, Huemer M, Rolf S, Boldt LH, Dietz R et coll. Torsade de pointes during combined treatment with risperidone and citalopram. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:294-5.
11. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:215-9.
12. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New Engl J Med* 2009;360:225-35.
13. 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.
14. Ravina T, Ravina P, Gutierrez J. Acquired long QT syndrome: risperidone-facilitated triggered activity and torsades de pointes during complete AV block. *Int J Cardiol* 2007;116:416-20.
15. Crouch MA, Limon L, Cassano AT. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. *Pharmacotherapy* 2003;23:881-908.
16. Yoo HD, Cho HY, Lee SN, Yoon H, Lee YB. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. *J Pharmacokin Pharmacodyn* 2012;39:329-41.
17. Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Gatti G et coll. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:419-23.
18. Li EC, Esterly JS, Pohl S, Scott SD, McBride BF. Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians. *Pharmacotherapy* 2010;30:684-701.
19. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et coll. 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 guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:247-346.
20. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120-7.

Abstract

QT interval prolongation secondary to antipsychotics

Objective: To present a case of QT interval prolongation and possible torsades de pointes with risperidone in a young patient presenting no risk factors.

Case summary: This is the case of a patient age 21 with pervasive developmental disorder and major depressive disorder treated with fluoxetine and aripiprazole. After aripiprazole was replaced with risperidone, the patient complained of dizziness and occasional palpitations. The electrocardiogram revealed an abnormal T wave with a corrected QT interval prolongation of 469 ms. Risperidone was discontinued and changed to haloperidol. This resulted in a corrected QT of 507 ms which returned to baseline when haloperidol was replaced by perphenazine.

Discussion: QT interval prolongation secondary to antipsychotics is a well-known complication. This patient was also taking fluoxetine, a powerful inhibitor of CYP 2D6. Plasma concentrations of risperidone are 4 to 10 times greater when it is combined with fluoxetine. There is also an increased risk of adverse effects such as extrapyramidal symptoms, QT interval prolongation, and torsades de pointes with the association of risperidone and fluoxetine.

Conclusion: When administering a drug with the potential to cause QT interval prolongation, it is important to evaluate the risk factors that may contribute to this complication and to correct them. Drug interactions must also be carefully evaluated.

Key words: Atypical antipsychotics, fluoxetine, interaction, QT interval, risperidone, torsades de pointes