

## Comment composer avec une association de deux médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT ?\*

par Véronique Barrette

LORSQU'IL FAUT ASSOCIER deux médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT chez un patient, une réflexion s'impose. Il faut évaluer les risques et les bienfaits reliés à cette association, l'allongement de l'intervalle QT étant un effet indésirable dont les conséquences peuvent mener à une issue fatale<sup>1</sup>. Compte tenu du nombre impressionnant de molécules associées à un allongement de l'intervalle QT (*tableau I*), on peut se demander à juste titre jusqu'à quel point il est légitime de leur attribuer cet effet indésirable, et quelles en sont les répercussions cliniques réelles. Ne privons-nous pas nos patients d'un médicament de premier recours en prétextant cette interaction ? En fait, il s'avère préférable de faire preuve de prudence et d'éviter de telles associations lorsqu'il existe une solution de rechange. Dans le cas contraire, on peut envisager un traitement d'association à base de deux molécules susceptibles de prolonger l'intervalle QT, mais un suivi de l'électrocardiogramme (ÉCG) sera alors souhaitable.

L'intervalle QT est mesuré, sur l'ÉCG, à partir du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T. Il représente le temps nécessaire pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules<sup>1</sup>. Rappelons que le potentiel d'action est créé par les échanges ioniques qui se produisent à travers la membrane cellulaire. Des troubles électrolytiques (par exemple l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie), des maladies particulières (comme l'ischémie), ainsi que certains médicaments peuvent prolonger l'intervalle QT<sup>2</sup>. La longueur de l'intervalle QT est directement reliée au risque qu'un épisode de tachyarythmie ventriculaire survienne, particulièrement l'apparition de torsades de pointes (TdP)<sup>1</sup>. Ces dernières pouvant être mortelles, il s'avère essentiel de porter une attention particulière aux médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

On sait qu'un grand nombre de médicaments peuvent prolonger l'intervalle QT (*tableau I*). Certains ont été clairement associés à des risques d'arythmies, et des agents comme la terféndine (Seldane<sup>MD</sup>), l'astémizole (Hismanal<sup>MD</sup>) et la gré-pafloxacine (Raxar<sup>MD</sup>) ont d'ailleurs été retirés du marché en raison des risques découlant de cet effet indésirable<sup>3</sup>. Ces mé-

dicaments inhibent un courant potassique cardiaque spécifique, le  $I_{Kr}$ , qui exerce une influence directe sur l'intervalle QT. D'autres médicaments, comme la venlafaxine (Effexor<sup>MD</sup>), inhiberaient plutôt un courant sodique rapide ( $I_{Na}$ ), impliqué dans la dépolarisation initiale (phase 0) de l'intervalle QT<sup>4</sup>. Même s'il est prouvé que certains médicaments peuvent interférer avec la conduction cardiaque, on s'interroge quant aux répercussions cliniques réelles d'une prolongation de l'intervalle QT.

On considère qu'un grand nombre de molécules risquent de prolonger l'intervalle QT, bien que les études cliniques s'y rattachant rapportent rarement, sinon jamais, cet effet indésirable. En fait, les données concernant le risque d'allongement de l'intervalle QT sont la plupart du temps recueillies à partir de patients qui n'étaient pas prédisposés à des arythmies ; les patients prédisposés à ce risque ont pour ainsi dire été exclus des essais cliniques. Les données post-commercialisation fournissent des renseignements intéressants puisqu'elles documentent l'utilisation d'un médicament par une vaste population. Toutefois, ces données ne sont souvent que de simples rapports de cas résultant de déclarations volontaires et doivent donc être considérées avec prudence c'est-à-dire non pas comme le reflet exact de la réalité, mais comme une approximation de l'état actuel des choses.

Certains individus sont génétiquement prédisposés à un allongement de l'intervalle QT ; on parle alors de syndrome de l'intervalle QT étendu congénital. On estime que une personne sur 5 000 se trouve dans ce cas aux États-Unis, et ce désordre entraîne une augmentation de la mortalité au sein de cette population<sup>5</sup>. Or, un allongement de l'intervalle QT acquis est plus courant que s'il était héréditaire. Il a été noté que les personnes âgées et les personnes souffrant de troubles psychiatriques constituaient des populations davantage exposées au risque de connaître un allongement de l'intervalle QT induit par la pharmacothérapie, sans doute en raison d'une fonction rénale souvent altérée chez les patients âgés pouvant mener à l'accumulation de médicaments éliminés

M<sup>me</sup> Véronique Barrette est pharmacienne en internat à la pharmacie Uniprix de Rouyn-Noranda.

\* Adapté de : Barrette V. Comment composer avec une association de deux médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT ? *Québec Pharmacie* avril 2003 ; 50 (4) : 268-71. Adresse URL : <http://www.quebecpharmacie.org>

T A B L E A U I

Médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT et (ou) d'induire des torsades de pointes<sup>3,5,6,9</sup>

Médicament	Indication principale	Commentaires
Amantadine (Symmetrel <sup>MD</sup> )	Antiviral	Risques ± clairs
Amiodarone* (Cordarone <sup>MD</sup> )	Antiarythmique de classe III	QT, TdP, F > H
Amitriptyline* (Elavil <sup>MD</sup> )	Antidépresseur	Cas de TdP cités dans la littérature
Carbamazépine (Tegretol <sup>MD</sup> )	Anticonvulsivant	Risques ± clairs. Une légère prolongation de l'intervalle QT a été notée à la suite d'une intoxication
Chloroquine (Aralen <sup>MD</sup> )	Antipaludéen	Risques ± clairs
Chlorpromazine (Largactil <sup>MD</sup> )	Antipsychotique/Antiémétique	Cas de TdP cités dans la littérature
Cisapride* (Prepulsid <sup>MD</sup> )	Stimulant gastro-intestinal	QT, TdP, F > H, disponible par le biais d'un programme d'accès spécial
Clarithromycine* (Biaxin <sup>MD</sup> )	Antibiotique	Cas de TdP cités dans la littérature, les macrolides sont les antibactériens qui exposent au plus grand risque de TdP
Désipramine* (Norpramin <sup>MD</sup> )	Antidépresseur	QT
Disopyramide* (Rythmodan <sup>MD</sup> )	Antiarythmique de classe Ia	QT, TdP, F > H
Dolasétron (Anzemet <sup>MD</sup> )	Antiémitique	QT
Doxépine (Sinequan <sup>MD</sup> )	Antidépresseur	Cas de TdP cités dans la littérature
Dropéridol	Sédatif/hypnotique	QT, TdP
Enflurane	Anesthésique	
Érythromycine* (E.E.S. <sup>MD</sup> )	Antibiotique	QT, TdP, F > H, les macrolides sont les antibactériens qui exposent au plus grand risque de TdP
Flécaïnide (Tambocor <sup>MD</sup> )	Antiarythmique	QT, TdP, risques ± clairs
Fluconazole (Diflucan <sup>MD</sup> )	Antifongique	
Fluoxétine (Prozac <sup>MD</sup> )	Antidépresseur	QT, TdP, risques ± clairs
Foscarnet (Foscavir <sup>MD</sup> )	Antiviral	QT
Fosphénytoïne (Cerebyx <sup>MD</sup> )	Anticonvulsivant	QT
Gatifloxacine* (Tequin <sup>MD</sup> )	Antibiotique	QT
Halopéridol (Haldol <sup>MD</sup> )	Antipsychotique	QT, TdP
Halothane	Anesthésique	
Ibutilide* (Corvert <sup>MD</sup> )	Antiarythmique	QT, TdP, F > H
Imipramine* (Tofranil <sup>MD</sup> )	Antidépresseur	Cas de TdP cités dans la littérature
Indapamide (Lozide <sup>MD</sup> )	Diurétique	QT
Isoflurane (Forane <sup>MD</sup> )	Anesthésique	

par cette voie et de la surconsommation qui caractérise les patients traités en psychiatrie<sup>5,6</sup>. Les personnes souffrant d'anorexie nerveuse constituent également une population à risque élevé de présenter une prolongation de l'intervalle QT. Dans ce dernier cas, elle s'explique en partie par les déséquilibres électrolytiques qui accompagnent presque toujours

ce trouble<sup>6</sup>. Généralement, l'allongement de l'intervalle QT a des répercussions notables dans des cas plutôt rares où plusieurs facteurs de risque sont associés. Les principaux facteurs de risque de TdP sont énumérés au *tableau II*. En l'absence de facteur de risque de TdP, l'administration de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT n'entraîne générale-

Médicament	Indication principale	Commentaires
Itraconazole (Sporanox <sup>MD</sup> )	Antifongique	
Kétoconazole (Nizoral <sup>MD</sup> )	Antifongique	
Lévofloxacine* (Levaquin <sup>MD</sup> )	Antibiotique	TdP, risques $\pm$ clairs
Milrinone (Primacor <sup>MD</sup> )	Inhibiteur de la phosphodiesterase	
Moxifloxacine* (Avelox <sup>MD</sup> )	Antibiotique	QT
Naratriptan (Amerge <sup>MD</sup> )	Antimigraineux	QT
Octréotide (Sandostatim <sup>MD</sup> )	Analogue de la somatostatine	QT
Paroxétine (Paxil <sup>MD</sup> )	Antidépresseur	TdP
Pentamidine* (Pentacarinat <sup>MD</sup> )	Anti-infectieux	QT, TdP, F > H
Pimozide (Orap <sup>MD</sup> )	Antipsychotique	QT, F > H
Probucol (Lorelco <sup>MD</sup> )	Hypolipémiant	QT, TdP
Procaïnamide (Pronestyl <sup>MD</sup> )	Antiarythmique de classe Ia	QT, TdP
Quétiapine (Seroquel <sup>MD</sup> )	Antipsychotique	QT
Quinidine*	Antiarythmique de classe Ia	QT, TdP, F > H
Risperidone (Risperdal <sup>MD</sup> )	Antipsychotique	QT
Salmétérol (Serevent <sup>MD</sup> )	Sympathomimétique	QT
Sertraline (Zoloff <sup>MD</sup> )	Antidépresseur	QT, TdP, risques $\pm$ clairs
Sotalol* (Sotacor <sup>MD</sup> )	Antiarythmique de classe III	QT, TdP, F > H
Sumatriptan (Imitrex <sup>MD</sup> )	Antimigraineux	QT
Tacrolimus (Prograf <sup>MD</sup> )	Immunosupresseur	Cas de TdP cités dans la littérature
Tamoxifène (Nolvadex <sup>MD</sup> )	Anticancéreux	QT
Thioridazine	Antipsychotique	QT, TdP
Tizanidine (Zanaflex <sup>MD</sup> )	Relaxant musculaire	QT
TMP/SMX (Septra <sup>MD</sup> )	Antibiotique	Cas de TdP cités dans la littérature, risques $\pm$ clairs
Venlafaxine (Effexor <sup>MD</sup> )	Antidépresseur	QT
Zolmitriptan (Zomig <sup>MD</sup> )	Antimigraineux	QT

**Légende :** QT : Une prolongation de l'intervalle QT est mentionnée dans la monographie approuvée par la FDA, à titre d'effet reconnu du médicament ; TdP : La monographie approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) fait mention de risques ou de cas effectifs de torsades de pointes ; F > H : Ces agents affectent davantage les femmes que les hommes ; risques  $\pm$  clairs : Le lien entre la prolongation de l'intervalle QT et le médicament n'est pas clair.

\* Médicaments qui induisent le plus grand risque de prolonger l'intervalle QT et d'entraîner des TdP.

ment pas de problèmes. Qu'en est-il de l'association de deux de ces médicaments ?

Bien que certains médicaments semblent avoir la capacité intrinsèque d'entraîner l'allongement de l'intervalle QT, dans la plupart des cas, les TdP surviennent à la suite d'une interaction pharmacocinétique, lorsque l'élimination du médica-

ment susceptible de prolonger l'intervalle QT est inhibée, entraînant par le fait même des concentrations plasmatiques anormalement élevées. Les molécules qui sont considérées comme dangereuses à ce chapitre sont principalement celles métabolisées par le système CYP450 3A4 qui, en raison des interactions pharmacocinétiques, ont provoqué des arythmies

## T A B L E A U II

### Principaux facteurs de risque de torsades de pointes<sup>6</sup>

- Sexe féminin
- Hypokaliémie, hypomagnésémie
- Bradycardie
- Doses ou concentrations plasmatiques élevées de médicaments, sauf dans le cas de la quinidine, où le risque est élevé même avec des concentrations plasmatiques normales.
- Insuffisance cardiaque avancée ou hypertrophie cardiaque
- Récente conversion en présence de fibrillation auriculaire
- Administration intraveineuse rapide de médicaments
- Emploi de diurétiques (indépendamment de la concentration sérique des électrolytes)
- Syndrome de l'intervalle QT étendu congénital
- Prolapsus de la valve mitrale\*
- SIDA\*
- ECG de base montrant un intervalle QT allongé ou une onde T instable
- Morphologie de l'onde TU pathologique (onde T biphasique)
- Changements post-extrasystolique QTU marqués

\* L'association entre ce facteur et le risque de développer des torsades de pointe n'est pas claire.

96

graves<sup>3,7,8</sup>. Par exemple, on ne peut se procurer le cisapride (Prepulsid<sup>MD</sup>) que par le biais d'un programme d'accès spécial aux médicaments, surtout en raison d'une telle interaction<sup>8</sup>. Lorsqu'une interaction de ce type ne peut être évitée, un suivi serré des concentrations plasmatiques des médicaments en cause, s'accompagnant du suivi de l'ECG, sera essentiel.

Un allongement pathologique de l'intervalle QT peut aussi résulter d'une interaction pharmacodynamique. L'administration concomitante de deux médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT accroît le risque de dysrythmies. Ce genre d'interaction est à craindre lors de l'utilisation de deux molécules qui agissent sur le I<sub>Kr</sub> ou sur le I<sub>Na</sub>. Ce type d'interaction n'entraîne des répercussions cliniques qu'à de très rares occasions. Peu d'études ont été menées à ce sujet. Il faudrait donc évaluer la capacité intrinsèque d'entraîner un allongement de l'onde QT des deux médicaments concernés, de même que les facteurs de risque que présente le patient en question, afin d'évaluer les risques réels de survenue d'un épisode d'arythmie.

Dans le contexte d'une pratique en milieu communautaire, on n'a d'ordinaire pas le temps d'effectuer des recherches exhaustives lorsqu'on est confronté au risque d'une interaction de ce type. En présence de deux molécules susceptibles de prolonger l'intervalle QT, il s'avère préférable d'utiliser de prudence. On ne peut pas davantage conclure qu'il y a un danger réel ni qu'un tel danger est absent. Or, certains patients peuvent présenter un ou plusieurs facteurs de risques de TdP, ce qui les rend d'autant plus vulnérables à une telle interaction. Le médecin et le pharmacien doivent donc s'assurer durant l'entrevue qu'il revoit toutes les conditions susceptibles de rendre le patient à risque. Ils doivent aussi rester très attentifs aux interactions qui pourraient augmenter la concentration d'un des produits énumérés au *tableau I*. En fait, on ne peut être à peu près sûr que le risque d'allongement de l'intervalle QT est faible que dans le cas d'une molécule qui s'est révélée sûre lors de son utilisation par une vaste population depuis une longue période de temps. Lorsqu'une autre option thérapeutique sera envisageable, nous opterons pour elle. Cependant, lorsque les deux médicaments en cause constituent le meilleur choix thérapeutique, sans qu'on puisse leur substituer une autre modalité de traitement comparable, on peut envisager de les utiliser conjointement. Un suivi de l'ECG serait alors de mise, de même qu'un bilan électrolytique, afin de limiter autant que faire se peut les facteurs de risques de TdP chez le patient. ☞

### Bibliographie

1. Moss AJ. The QT Interval and Torsade de Pointes. *Drug Safety* 1999; 21 (Suppl. 1): S5-S10.
2. Reef V, Horst J. ECG Tutorial. (Page consultée le 17 mars 2002.) [En ligne]. Adresse URL : [http://cal.nbc.upenn.edu/lgcardiac/ecg\\_tutorial/qtinterval.htm](http://cal.nbc.upenn.edu/lgcardiac/ecg_tutorial/qtinterval.htm)
3. Owens RC Jr. Risk Assessment for Antimicrobial Agent-Induced QTc Interval Prolongation and Torsade de Pointes. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (3): 301-19.
4. Khalifa M, Daleau P, Turgeon AJ. Mechanism of Sodium Channel Block by Venlafaxine in Guinea Pig Ventricular Myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 280-4.
5. Palacios K. Drug-Induced Long QT Interval. *Pharmacist's Letter* 2001; 17 (4): 170401.
6. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-33.
7. Roden DM. Arrhythmia. Dans : Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, et al, éd. *Clinical Pharmacology*. 4<sup>e</sup> éd. New York : The McGraw-Hill Companies Inc., 2000 : 183-206.
8. Nies AS. Principles of Therapeutics. Dans : Hardman JG, Limbird LE, éd. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>e</sup> éd. New York : The McGraw-Hill Companies Inc., 2001 : 45-66.
9. Woosley RL. Drugs That Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes, (Page consultée le 26 mars 2002.) [En ligne]. Adresse URL : <http://www.torsades.org>