



TROUBLES GRAVES DU RYTHME VENTRICULAIRE, MORTS SUBITES ET NEUROLEPTIQUES

Résumé

- Les neuroleptiques entraînent un allongement de l'intervalle QT, qui expose à un risque de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire, de syncope et de mort subite. Cet effet indésirable dépend notamment de la dose.
- La majorité des observations publiées concerne les phénothiazines, surtout la *thioridazine* (Melleril[®]). La plupart des autres neuroleptiques ont aussi été impliqués, y compris des neu-

roleptiques récents tels que la *rispéridone* (Risperdal[®]) et l'*olanzapine* (Zyprexa[®]). Des neuroleptiques "cachés" tels que le *cisapride* (Prepulsid[®]) ou la *dompéridone* sous forme injectable (ex-Motilium[®] injectable, qui n'est plus commercialisé sous cette forme) ne sont pas exempts de risque.

- Alors que cet effet a été mis en évidence depuis plusieurs dizaines d'années, le niveau de risque respectif des divers neuroleptiques reste difficile à préciser, et les études épidémiologiques sont peu nombreuses.

- La prévention des troubles du rythme cardiaque chez les patients traités par neuroleptique consiste à bien peser les indications, à utiliser les plus petites doses efficaces, à surveiller l'ECG. La recherche de facteurs favorisants doit être systématique : repérer les facteurs de risque de torsades de pointes, éviter les associations avec d'autres médicaments qui favorisent la survenue de torsades de pointes et/ou qui peuvent provoquer des interactions d'ordre pharmacocinétique.

Les effets indésirables sur le rythme cardiaque des neuroleptiques et des substances chimiquement proches sont connus depuis de nombreuses années, qu'ils soient utilisés en psychiatrie ou dans d'autres situations ; peu à peu, ils sont davantage pris en considération. Sur ce point, le résumé des caractéristiques (RCP) de la *thioridazine* (Melleril[®]) a évolué après ceux du *dropéridol* (Droleptan[®]), du *pimozide* (Orap[®]), du *cisapride* (Prepulsid[®], un neuroleptique "caché", utilisé en gastroentérologie), du *sultopride* (Barnetil[®]), etc. (1à7).

L'Agence française des produits de santé, dans une lettre aux prescripteurs en décembre 2001, a fourni une liste de 12 neuroleptiques susceptibles d'entraîner des torsades de pointes : la *chlorpromazine* (Largactil[®]), la *cyamémazine* (Tercian[®]), la *lévomépromazine* (Nozinal[®]), la *thioridazine*, la *trifluopérazine* (ex-Terfluzine[®]), l'*amisulpride* (Solian[®]), le *sulpiride* (Dogmatil[®] ou autre), le *sultopride* (Barnetil[®]), le *tiapride* (Tiapridal[®] ou autre), le *dropéridol*, l'*halopéridol* (Haldol[®] ou autre) et le *pimozide*. Cette liste omet de nombreux neuroleptiques dont la *rispéridone* (Risperdal[®]) et l'*olanzapine* (Zyprexa[®]). À partir de cette liste sont définies des associations de neuroleptiques de

divers niveaux de risque. Au motif de difficultés de traitement, la plupart des associations qui étaient contre-indiquées sont devenues déconseillées (8,9).

Nous avons cherché quelques points de repère dans l'abondante documentation sur ce sujet. Quels sont ces effets indésirables cardiaques et leurs conséquences ? Certains neuroleptiques sont-ils plus impliqués que d'autres ? Avec quel niveau de preuves ? Existe-t-il des facteurs de risques à prendre en compte ?

Des troubles du rythme cardiaque graves et des morts subites

Depuis plusieurs dizaines d'années, on a constaté que les malades psychiatriques ont un taux de mortalité d'origine cardiovasculaire et de morts subites supérieur à celui de la population générale.

Excès de mortalité cardiovasculaire des patients schizophrènes. La mortalité toutes causes confondues des patients schizophrènes est supérieure à celle de la population générale. Selon 2 synthèses

methodiques, une part importante de cet excès de mortalité est due à des morts non naturelles (suicide et accident), mais les causes "naturelles" représentent néanmoins 60 % de l'excès de mortalité (10,11). Les décès de causes cardiovasculaire, digestive, génito-urinaire et respiratoire notamment sont plus fréquents de manière statistiquement significative que dans la population générale.

La mortalité cardiovasculaire a pu être analysée à partir de deux cohortes constituées rétrospectivement (12). Une base de données canadienne a permis de comparer 3 022 patients schizophrènes recensés entre 1994 et 1999 et une population témoin appariée pour l'âge et le sexe (12 088 patients). Une base de données américaine a permis de comparer 2 000 patients schizophrènes identifiés entre 1995 et 1999 et une population témoin appariée pour l'âge et le sexe. Dans les 2 études, les patients schizophrènes ont subi un excès de mortalité toutes causes confondues, avec un risque relatif de 2,7 ($p < 0,001$) et 7,2 ($p < 0,001$) respectivement. Dans les deux cohortes, le risque de mortalité de cause cardiovasculaire a été multiplié chez les schizophrènes par environ 2,5. Ces

études ne permettent pas de préciser le rôle des neuroleptiques, même s'ils sont soupçonnés d'y contribuer (a)(12,13).

Excès de morts subites. Les morts subites sont plus fréquentes dans les populations psychiatriques que dans la population générale (12).

Les causes de ces morts subites sont multiples (b). Au cours des années 1960, alors que les causes de mortalité des malades psychiatriques font l'objet d'études, et que les neuroleptiques du groupe des phénothiazines deviennent largement utilisés dans les hôpitaux psychiatriques, souvent à très fortes doses, les morts subites inexplicables chez des malades psychiatriques ont paru plus fréquentes à certains cliniciens (14 à 17).

Les raisons de cette apparente augmentation ont donné lieu à des débats contradictoires d'où a émergé peu à peu la notion d'une responsabilité des effets indésirables cardiovasculaires des neuroleptiques. C'est ainsi que, dans quelques cas de morts subites, une activité électrocardiographique a pu être enregistrée qui a montré une fibrillation ventriculaire (15 à 20). Le plus souvent, les patients n'avaient pas de pathologie cardiovasculaire antérieure connue.

Rôle majeur des neuroleptiques : un effet dose-dépendant. En dehors des morts subites par fibrillation ventriculaire, les troubles cardiovasculaires observés chez les patients sous neuroleptique ont été des palpitations, des tachycardies, des syncopes, des arrêts cardiaques. Les électrocardiogrammes réalisés ont montré des allongements de l'intervalle QT, des torsades de pointes, des tachycardies ventriculaires.

Deux études comparatives prospectives ont mesuré l'intervalle QTc chez des patients traités par neuroleptique et l'ont comparé à celui de témoins (c). Elles vont dans le sens d'un allongement du QTc sous neuroleptique (21,22). Dans une étude, un QTc long était statistiquement plus fréquent dans le groupe traité par des doses très élevées de chlorpromazine (22).

Une étude d'épidémiologie descriptive réalisée au Royaume-Uni, ayant inclus 495 patients psychiatriques, a mis en évidence un intervalle QTc anormal, défini comme supérieur à 456 msec, chez 8 % des patients (23). Une corrélation statistiquement significative est apparue entre la prévalence de l'allongement de l'intervalle QTc et la prise de neuroleptique d'une façon dose-dépendante (fortes doses : risque relatif 5,3 ; intervalle de confiance (IC 95 %) de ce risque 1,2-24,4 ; très fortes doses : RR 8,2 ; IC 95 % 1,5-43,6) (d). Cer-

tains neuroleptiques ont paru plus impliqués, tels que la thioridazine (RR 5,4 ; IC 95 % : 2-13,7) et le dropridol (RR : 6,7 ; IC 95 % : 1,8-24,8) (e)(23).

Les phénothiazines au premier rang, la thioridazine surtout

La mise en cause des phénothiazines dans les troubles du rythme cardiaque repose surtout sur des observations publiées en détail et sur des études épidémiologiques.

Des observations troublantes. À partir des années 1960, des observations d'arythmies ventriculaires ont été rapportées à la chlorpromazine, qui devenait largement utilisée (24 à 31). Des torsades de pointes ont parfois été enregistrées (26,27). Dans quelques cas, la chlorpromazine était le seul médicament pris au moment de l'épisode de troubles du rythme cardiaque (f)(27,28,29). Les doses de chlorpromazine étaient souvent élevées, de 25 jusqu'à 1 600 mg par jour, alors que les doses recommandées chez l'adulte selon le RCP version dictionnaire Vidal 2002 se situent entre 25 et 600 mg par jour (32).

La thioridazine est ensuite apparue impliquée dans de nombreuses observations publiées de mort subite ou de troubles graves du rythme cardiaque (33 à 44). Pour certains patients, des torsades de pointes sont survenues pour des doses de thioridazine inférieures à 100 mg par jour (39,42).

Des études épidémiologiques. Une étude finlandaise a extrait d'un registre toutes les autopsies médico-légales pour mort subite réalisées en Finlande sur une période de 3 ans (45).

Tous les cas de mort subite inexplicable à l'autopsie, chez des patients traités par neuroleptique ou antidépresseur, ont été retenus, soit 49 décès (chez 31 femmes et 18 hommes). La prise d'une phénothiazine à dose thérapeutique a été retrouvée dans 46 cas, dont la thioridazine dans la moitié des cas. La thioridazine était le seul médicament pris dans 15 cas. Seulement 5 cas ont été associés à la prise d'un neuroleptique d'une autre classe, ou d'un antidépresseur. Selon les auteurs, les phénothiazines, et en particulier la thioridazine, sont sur-représentées dans cette série par rapport à la prescription des neuroleptiques dans la population en Finlande (45).

Dans l'étude épidémiologique britannique citée ci-dessus, parmi 64 patients prenant de la thioridazine, 25 % avaient un allongement du QTc supérieur à 456 msec, alors que la plupart avaient des doses inférieures à 300 mg par jour (la posologie quotidienne

maximale recommandée selon le RCP version dictionnaire Vidal 2002 est de 600 mg) (23,32).

Lente évolution des RCP. La prise en compte de ces effets indésirables cardiaques graves par les RCP a été lente. On lisait encore dans le RCP de Melleril° version dictionnaire Vidal 1999, au paragraphe des effets indésirables cardiovasculaires : « hypotension orthostatique, troubles de la repolarisation bénins et réversibles », et pas un mot de plus (46). En juillet 2000, la Food and Drug Administration américaine a mis en garde les professionnels de santé contre les risques de troubles cardiaques graves liés à la thioridazine, et le RCP version dictionnaire Vidal 2001 de Melleril° a enfin mentionné les risques de troubles du rythme ventriculaire graves, les risques d'interactions médicamenteuses par addition d'effets indésirables cardiaques, et des indications plus restreintes (1,32). ▶▶

.....
a- Parmi les explications avancées de l'excès de mortalité, on peut relever : une prévalence importante du diabète (le risque relatif de diabète a été évalué à 1,6 ($p < 0,01$) dans la cohorte canadienne et à 2,7 ($p < 0,001$) dans la cohorte américaine), l'obésité, l'alcool-tabagisme, l'absence de traitement des troubles somatiques associés et le manque de soins (réf. 18,19). Hyperglycémie, diabète et prise de poids sont eux-mêmes des effets indésirables des neuroleptiques (réf. 32).

b- À côté des troubles du rythme cardiaque, d'autres causes de mort subite sont rapportées à d'autres effets indésirables connus des neuroleptiques, à savoir des collapsus cardiovasculaires, des crises convulsives, des fausses routes et des aspirations bronchiques pouvant survenir dans le cadre d'une crise convulsive, des dystonies laryngées, des embolies pulmonaires, des syndromes malins (réf. 15 à 18,32).

c- L'intervalle QT est mesuré sur l'électrocardiogramme. Il s'agit de la durée écoulée entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T. L'intervalle corrigé (QTc) est calculé pour tenir compte de la fréquence cardiaque, en général en divisant QT par la racine carrée de l'intervalle RR (durée qui sépare 2 ondes R consécutives) ; QTc est en général inférieur ou égal à 440 msec (réf. 89). Ce n'est qu'à la fin des années 1960 que les torsades de pointes ont été identifiées (en France), et mises en rapport avec l'allongement de l'intervalle QT (réf. 82).

d- Les doses standard se situaient entre 0 et 1 000 mg d'équivalent-chlorpromazine, les doses fortes de 1 001 à 2 000 mg d'équivalent-chlorpromazine, et les doses très fortes supérieures à 2 000 mg d'équivalent-chlorpromazine (réf. 23).

e- Par ailleurs, une publication rapporte une observation de bloc auriculoventriculaire complet avec un allongement de l'intervalle QTc survenu chez un nouveau-né d'une mère schizophrène traitée par chlorpromazine et halopéridol (réf. 90).

f- Dès 1954, des études menées chez le chien et des observations cliniques avaient montré des anomalies électrocardiographiques liées à la chlorpromazine (réf. 91).

Halopéridol : un bon recul d'utilisation et peu d'observations à doses faibles

Alors que l'*halopéridol* (Haldol®) devenait largement utilisé, des allongements de l'intervalle QT, des troubles du rythme cardiaque graves, et des arrêts cardiaques ont été observés chez des patients recevant des doses d'*halopéridol* généralement fortes, soit par voie intraveineuse chez des patients en réanimation, soit dans le cadre d'escalades rapides de doses chez des patients psychiatriques vus en urgence (neuroleptisation rapide) (47à60).

Des réanimateurs ont recherché les cas de torsades de pointes de manière rétrospective à partir des dossiers de 268 patients sous respirateur qui avaient reçu de l'*halopéridol* par voie intraveineuse dans le but d'obtenir une sédation en 1995 (58). Ils ont exclu les cas où existait un autre facteur de risque de torsades de pointes, métabolique, pharmacologique ou neurologique, et ceux qui ont développé l'épisode de torsades de pointes plus de 24 heures après avoir reçu l'*halopéridol*. Ils ont comparé les 8 patients ainsi sélectionnés à 41 témoins tirés au sort parmi les 215 patients sans torsades de pointes. Dans cette étude, le risque de torsades de pointes est apparu corrélé à l'utilisation de doses supérieures à 35 mg par jour d'*halopéridol* et à l'existence sous *halopéridol* d'un intervalle QTc supérieur à 500 msec (58).

Les observations de troubles du rythme cardiaque lors de doses modérées d'*halopéridol* sont rares. Un des patients de la série ci-dessus ayant développé des torsades de pointes avait reçu 9 mg d'*halopéridol* par voie intraveineuse en 7 heures (58). Une femme de 66 ans a souffert d'une syncope et de torsades de pointes après seulement 4 mg d'*halopéridol* par voie orale (56). Une autre a présenté des torsades de pointes (avec un intervalle QT à 600 msec) après 8 jours d'*halopéridol* à raison de 15 mg par jour (50).

Une observation rapporte l'utilisation d'*halopéridol* sans allongement du QT chez un patient qui avait eu un allongement du QT avec torsades de pointes lié à une phénothiazine (41).

Autres neuroleptiques : une prise en compte progressive

Au fil des années, le risque de troubles du rythme cardiaque liés à divers neuroleptiques et apparentés a été peu à peu davantage pris en considération. De nouvelles mises en garde ont été formulées, parfois

très longtemps après le début de l'utilisation du médicament.

Dompéridone injectable. La *dompéridone* est un neuroleptique "caché", utilisé surtout pour ses propriétés antiémétiques, et non en tant que psychotrope. En 1986, la *dompéridone* sous forme injectable (Motilium®) a été retirée du marché. Plusieurs observations de troubles du rythme ventriculaire et des décès avaient été publiés (61).

Nous n'avons pas identifié d'observation de torsades de pointes ou de troubles du rythme ventriculaire lors de l'utilisation de la *dompéridone* en dehors de la voie injectable. Aucune mention n'apparaît à ce sujet dans le RCP version dictionnaire Vidal 2002 (32).

Sultopride. En 1991, en France, la Commission nationale de pharmacovigilance a analysé une vingtaine d'observations de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes liées au *sultopride* (8). Des cas mortels sont survenus chez des patients ayant reçu des injections de *sultopride* (Barnetil®) (8). Des cas de syncopes par torsades de pointes ont été décrits en détail (62,63). La forme injectable a ensuite été retirée du marché en 1999 (64).

Les RCP version dictionnaire Vidal 2002 des formes orales de *sultopride* actuellement commercialisées en France prennent en compte le risque de troubles du rythme cardiaque (32).

Pimozide. En 1995, le système national de pharmacovigilance britannique a attiré l'attention sur le risque de survenue de troubles du rythme cardiaque graves liés au *pimozide* (Orap®) sur la base de 40 notifications, dont 16 décès (65).

Les mises en garde en France se sont ensuite renforcées (4). Elles ont pris en compte le risque de torsades de pointes. Elles mentionnent aussi que ce risque dose-dépendant est majoré par une série d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique car le *pimozide* est métabolisé par le foie (l'association du *pimozide* est contre-indiquée avec les antifongiques azolés, les inhibiteurs de la protéase du HIV, la *délavirdine* (Rescriptor®), la *fluoxétine* (Prozac® ou autre), des macrolides).

Dropéridol. En 1997, les doses recommandées de *dropéridol* injectable (Drolectan®) dans les états d'agitation ont été revues à la baisse et les mises en garde concernant le risque de troubles du rythme cardiaque grave ont été renforcées (2,3). Une enquête française de pharmacovigilance avait confirmé le risque, connu depuis le début des années 1990, d'allongement de l'intervalle QT, de troubles du rythme cardiaque et de

mort subite. Plusieurs observations de torsades de pointes avaient été publiées.

Début 2001, la firme Janssen-Cilag a annoncé le retrait mondial de toutes les formes de *dropéridol*, y compris les formes buvables, pour le 31 mars 2001 (66,67). Puis volte-face, Janssen-Cilag en accord avec l'Agence française des produits de santé a annoncé le maintien sur le marché des formes injectables par voie intramusculaire et par voie intraveineuse « *compte tenu des demandes exprimées par les professionnels de santé* » (g)(68). Le *dropéridol* reste ainsi commercialisé dans certains pays, comme la France et les États-Unis d'Amérique.

L'histoire mouvementée du *dropéridol* continue, puisqu'en décembre 2001, la Food and Drug Administration américaine a mis en garde les professionnels de santé du fait de la notification de torsades de pointes, parfois fatales, liées au *dropéridol* utilisé pour la sédation et la prévention des nausées et vomissements associés à des interventions chirurgicales ou diagnostiques (69). La dose initiale recommandée dans cette indication aux États-Unis d'Amérique est au maximum de 2,5 mg par voie IM ou IV lente, complétée si besoin de doses supplémentaires de 1,25 mg.

Cisapride. Des torsades de pointes et des troubles du rythme ventriculaire graves, parfois mortels, survenus sous *cisapride* (Prepulsid®) ont motivé en 2000 des arrêts de commercialisation dans plusieurs pays et des restrictions d'indication en France (5). Le *cisapride* est utilisé en gastroentérologie, mais il s'agit d'un proche parent de neuroleptiques benzamides, tels que l'*amisulpride*, le *sulpiride*, le *sultopride* ou le *tiapride*.

Tiapride. Une observation de torsades de pointes chez un homme de 76 ans le deuxième jour d'un traitement par 300 mg par jour de *tiapride* (Tiapridal® ou autre) a été publiée. L'intervalle QTc était de 440 msec avant l'introduction du *tiapride*, puis de 600 msec sous *tiapride* (70). La dose quotidienne maximale recommandée par le RCP version dictionnaire Vidal 2002 est de 800 mg par jour (32).

Divers autres neuroleptiques aussi. Pour de nombreux autres neuroleptiques actuellement commercialisés, les données sur des troubles du rythme cardiaque sont éparses, et il est difficile d'évaluer l'importance du risque auquel ils exposent.

Des cas de torsades de pointes ont été rapportés à la *cyamémazine* (Tercian®) et à la *lévomépromazine* (Nozinan®), des phénothiazines, selon les RCP version dictionnaire Vidal 2002 (32). C'est le cas aussi de l'*amisulpride*, du *sulpiride*. Dans une série de

26 patients traités par *sulpiride*, 2 avaient un intervalle QTc allongé supérieur à 456 msec (23).

Des allongements de l'intervalle QT et des morts subites ont été rapportées sous *pipampérone* (Dipiperon°), selon son RCP version dictionnaire Vidal 2002 (32).

Les RCP version dictionnaire Vidal 2002 d'autres neuroleptiques comportent une mention sur le risque d'allongement de l'intervalle QT et ses conséquences en termes de troubles graves de rythme, tel le *penfluridol* (Sémap°) (32).

Pour d'autres phénothiazines, la *perphénazine* (Trilifan retard°), la *propériciazine* (Neuleptil°), la *pipotiazine* (Piportil°), la *thio-propérazine* (Majeptil°) et la *fluphénazine* (Moditen°), un risque d'allongement de l'intervalle QT est mentionné (32). 4 cas d'allongement de l'intervalle QT survenu chez des patients traités par la *fluphénazine* (Moditen°) figurent dans l'étude britannique déjà citée plus haut (23).

Bien que non mentionnés dans le RCP, version dictionnaire Vidal 2002, des allongements de l'intervalle QT ont été rapportés avec la *loxapine* (Loxapac°) et plusieurs morts subites ont été liées au *flupentixol* (Fluanxol°) (71,72). Dans une série de 58 patients traités par *flupentixol*, 2 avaient un intervalle QTc supérieur à 456 msec (23).

Les neuroleptiques récents sont aussi à risque

Les neuroleptiques les plus récents ne sont pas exempts d'effets indésirables sur la repolarisation cardiaque. Ainsi, dans une étude non aveugle, en groupes parallèles, ayant inclus 3 groupes de 28 à 32 patients, chacun traité par *rispéridone* (Risperdal°), ou *olanzapine* (Zyprexa°), ou *halopéridol*, l'allongement moyen de l'intervalle QT a été de 10 msec sous *rispéridone*, 6,4 msec sous *olanzapine* et 4,7 msec sous *halopéridol* (13).

Olanzapine. Il existe peu de données concernant les effets de l'*olanzapine* et la durée de l'intervalle QT. Cependant, au cours des essais cliniques de l'*olanzapine* (Zyprexa°), 8 des 1 685 sujets ont montré à plusieurs reprises un allongement de l'intervalle QTc, selon le RCP, version dictionnaire Vidal 2002, de Zyprexa° (32,73). Et ce RCP rappelle que le risque d'interaction médicamenteuse doit être pris en compte.

Rispéridone. Le RCP version "Physicians' Desk Reference", un équivalent américain du dictionnaire Vidal, mentionne que, au cours des essais cliniques, un allongement du QTc (> 450 msec) a été rapporté chez 8

des 380 patients traités par *rispéridone* (Risperdal°) versus 3 des 126 patients traités par *halopéridol* et aucun des 120 patients sous placebo (74). Dans une série de 35 patients traités par *rispéridone*, 4 avaient un intervalle QTc supérieur à 456 msec (23).

Une femme de 34 ans sans pathologie cardiovasculaire connue est morte 5 jours après le début d'un traitement par *rispéridone* à la dose de 4 mg par jour associé à 200 mg par jour d'*amantadine* (Mantadix°) et 5 mg d'*halopéridol* (75). Un arrêt cardiaque est survenu. L'électrocardiogramme montrait un QRS élargi et un allongement de l'intervalle QTc à 480 msec.

Des anomalies électrocardiographiques similaires avec élargissement du QRS et allongement de QT ont été rapportées lors d'un surdosage en *rispéridone* (avec hypokaliémie) (76).

Le RCP version dictionnaire Vidal 2002 de la *rispéridone* comporte une mention sur le risque d'allongement de l'intervalle QT et ses conséquences en termes de troubles graves de rythme cardiaque (32).

Clozapine. Dans une étude rétrospective qui a inclus 61 patients traités par *clozapine*, un allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc a été observé. Dans un cas, l'intervalle QTc a atteint 533 msec (77). Dans une série de 21 patients traités par 200 à 600 mg par jour de *clozapine*, l'intervalle QTc moyen était de 502,9 msec (78). Dans un cas, l'intervalle QTc a atteint sous *clozapine* 624 msec (79). Le RCP version dictionnaire Vidal 2002 ne mentionne pas explicitement ce risque (32).

Des facteurs de risque communs à tous les médicaments qui allongent l'intervalle QT

Le risque de troubles du rythme cardiaque liés à l'allongement de l'intervalle QT est majoré par l'existence d'un trouble cardiaque préexistant (intervalle QT long, bradycardie), d'un trouble métabolique (hypokaliémie, hypocalcémie), la consommation d'alcool et de nombreuses interactions médicamenteuses.



Les interactions médicamenteuses qui majorent le risque de torsades de pointes sont les nombreux médicaments qui entraînent une hypokaliémie ou une bradycardie et ceux qui allongent l'intervalle QT (2,80à83). Ces associations médicamenteuses correspondent à divers niveaux de mises en garde officielles, y compris les associations de neuroleptiques entre eux.

Interactions pharmacocinétiques. Le métabolisme de nombreux neuroleptiques est mal connu, parfois du fait d'une commercialisation ancienne, à une époque où les voies métaboliques via le cytochrome P450 n'étaient pas étudiées. Les interactions d'ordre pharmacocinétique de nombreux neuroleptiques sont donc encore mal connues.

C'est ainsi que les mises en garde sur les interactions pharmacocinétiques du *pimozide* et de la *thioridazine* sont récentes, malgré une utilisation de longue date. D'autres interactions pharmacocinétiques récemment mises en évidence n'ont pas d'explication à ce jour (h)(1,3).

Autres médicaments qui allongent l'intervalle QT. En dehors des neuroleptiques, des médicaments très divers entraînent des allongements de l'intervalle QT. Il s'agit d'abord d'antiarythmiques : l'*amiodarone* (Cordarone° ou autre), le *disopyramide* (Rythmodan° ou autre), la *quinidine* (Serecor° ou autre), le *sotalol* (Sotalex° ou autre).

Il faut prendre en compte aussi les médicaments non commercialisés comme antiarythmiques. Ainsi, deux antihistaminiques H1 ont été retirés du marché français pour cette raison. Il s'agit de la *terféndine* (ex-Teldane°) et de l'*astémizole* (ex-Hismanal°) (84,85). La *mizolastine* (Mizollen°), un autre antihistaminique, expose aussi à un risque d'allongement de l'intervalle QT selon son RCP version dictionnaire Vidal 2002 (32). Une observation d'allongement de QT sous *fexofénadine* (Telfast°) a été publiée (86).

Plusieurs anti-infectieux allongent l'intervalle QT : certains macrolides, en particulier l'*érythromycine* par voie intraveineuse ; certaines quinolones telles la *moxifloxacine* (non encore commercialisée en France), la *sparfloxacine* (ex-Zagamo°, qui n'est plus commercialisé en France) ; des antiparasitaires, la *pentamidine* (Pentacarinat°), l'*halofantrine* (Halfan°) ; et aussi le *bépridil* ▶▶

g- En France, *Droleptan*° n'est plus commercialisé qu'à l'hôpital, et non plus par Janssen-Cilag, mais par OTL Pharma (réf. 32).

h- Selon le fascicule "Interactions médicamenteuses" du dictionnaire Vidal 2002, le *pimozide* est contre-indiqué en association avec des médicaments qui peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de *pimozide* par diminution de son métabolisme hépatique : des macrolides tels que la *clarithromycine* (Naxy°, Zeclar°), l'*érythromycine* (*Erythrocin*° ou autre), la *josamycine* (*Josacine*°), des antifongiques azolés tels que le *fluconazole* (*Triflucan*°), l'*itraconazole* (*Sporanox*°), le *kétoconazole* (*Nizoral*°), le *miconazole* (*Daktarin*°), mais aussi la *fluoxétine* (*Prozac*° ou autre), et certains antirétroviraux, dont les inhibiteurs de la protéase du HIV et la *délavirdine* (*Rescriptor*°) (réf. 87).

► (Unicordium®), le *diphémanil*, la *vincamine* (Vinca° ou autre), les antidépresseurs imipraminiques (87).

Conclusion pratique : toujours surveiller l'ECG, peser l'indication, adapter les doses

Les neuroleptiques exposent à un risque de troubles du rythme cardiaque graves liés à un allongement de l'intervalle QT (i). Les neuroleptiques sont ainsi probablement à l'origine d'une partie importante des morts subites observées chez les patients psychiatriques. Et pourtant, il s'agit d'un domaine très mal étudié, et les données disponibles reposent plus sur la compilation de cas cliniques isolés publiés que sur des études épidémiologiques.

L'historique de la prise en compte des risques de troubles du rythme cardiaque graves liés aux divers neuroleptiques montre que ces effets ont été souvent reconnus des années après le début de la commercialisation. Pour d'autres neuroleptiques, tels que la *thioridazine*, des observations de troubles du rythme cardiaque graves ont été rapportées dès le début de son utilisation, mais c'est seulement quelques dizaines d'années plus

tard que des mesures de mise en garde ont été prises.

En pratique, la gravité potentielle de cet effet indésirable et la fragilité des données sur ce sujet justifie des mesures préventives pour l'ensemble des neuroleptiques.

L'allongement de l'intervalle QT par les neuroleptiques est un effet indésirable dose-dépendant. Certaines modalités de prescription (en particulier des fortes doses et les voies injectables) sont manifestement à l'origine d'une fréquence majorée de troubles du rythme ventriculaire. La dose minimum efficace du neuroleptique doit toujours être recherchée. La dose d'entretien du neuroleptique peut souvent être diminuée à distance d'un épisode psychotique aigu.

Les associations de neuroleptiques et les associations neuroleptique + médicament allongeant l'intervalle QT augmentent le risque de troubles du rythme cardiaque. Ces associations ne doivent être employées qu'en l'absence d'alternative.

La prévention des troubles du rythme cardiaque et des morts subites chez les patients traités par un neuroleptique repose essentiellement sur la surveillance électrocardiographique avec évaluation de l'intervalle QT avant et sous traitement. La recherche d'un facteur de risque de torsades de pointes doit être systématique,

dont la prise d'un médicament connu pour favoriser la bradycardie ou les troubles du rythme cardiaque. Au moindre doute, un dosage sanguin permet de rechercher une hypokaliémie.

Ces mesures préventives ne peuvent cependant guère être mises en place dans les situations d'urgence, face à un patient agité. Or ce sont les situations les plus à risque, notamment en raison des doses élevées souvent prescrites. Les phénothiazines, et plus particulièrement la *thioridazine* (Melleril®), sont à éviter par prudence. Le choix parmi les autres neuroleptiques disponibles est difficile. L'*halopéridol* semble moins à risque que d'autres. Certains utilisent une association à une benzodiazépine telle que le *diazépam* (Valium° ou autre) pour éviter les fortes doses de neuroleptique (88).

●LRP

.....
i- Les troubles du rythme ventriculaire ne sont pas les seuls effets indésirables cardiaques des neuroleptiques. Des myocardites et des cardiomyopathies ont été rapportées à la clozapine (réf. 92). Une étude récente réalisée à partir de la base des notifications de pharmacovigilance de l'OMS soulève l'hypothèse que d'autres neuroleptiques pourraient être associés avec des myocardites et des cardiomyopathies, notamment la chlorpromazine, la fluphéazine, la rispéridone et l'halopéridol (réf. 93).

Bibliographie

Notre recherche documentaire a reposé : sur le suivi continu et prospectif des sommaires des principales revues internationales, des Current Contents-Clinical Medicine et des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire ; sur la consultation systématique d'ouvrages de base en pharmacologie clinique (Martindale The Complete Drug Reference 32nd ed, etc.) ; sur la consultation systématique des sites internet de diverses agences du médicament dans le monde. Nous avons par ailleurs interrogé les bases de données Cochrane (2002, issue 1), Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-4th quarter 2001), Medline (1985-January 2002) et Reactions (1983-December 2001).

- 1- Prescrire Rédaction "Thioridazine et troubles du rythme cardiaque graves" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (217) : 356.
- 2- Prescrire Rédaction "Troubles graves du rythme cardiaque sous droperidol (Droleptan°) injectable" *Rev Prescr* 1997 ; **17** (175) : 505.
- 3- Prescrire Rédaction "Posologie du droperidol à la baisse" *Rev Prescr* 1998 ; **18** (182) : 195.
- 4- Prescrire Rédaction "Interactions médicamenteuses : nouveautés 2000" *Rev Prescr* 2000 ; **20** (209) : 596-599.
- 5- Prescrire Rédaction "Troubles du rythme

- cardiaque graves sous cisapride" *Rev Prescr* 2000 ; **20** (208) : 519-521.
- 6- Prescrire Rédaction "Cisapride et troubles cardiaques - suite" *Rev Prescr* 2000 ; **20** (209) : 599.
- 7- Prescrire Rédaction "Sultopride (Barnétil°) : de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi" *Rev Prescr* 1991 ; **11** (111) : 472-473.
- 8- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Communiqué de presse - Interactions médicamenteuses des neuroleptiques - Modification de libellé" 6 novembre 2001. Site internet <http://afssaps.sante.fr> consulté le 21 décembre 2001 (sortie papier disponible : 1 page).
- 9- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Lettre aux prescripteurs" 21 décembre 2001. Site internet <http://afssaps.sante.fr> consulté le 29 décembre 2001 (sortie papier disponible : 2 pages).
- 10- Harris EC et Barraclough B "Excess mortality of mental disorder" *Br J Psychiatry* 1998 ; **173** : 11-53.
- 11- Brown S "Excess mortality of schizophrenia" *Br J Psychiatry* 1997 ; **171** : 502-508.
- 12- Pfizer "FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee - Briefing document for Zeldox° capsules (ziprasidone HCl)" 19 juillet 2000. Site internet <http://www.fda.gov> consulté le 8 novembre 2001 (sortie papier disponible : 173 pages).
- 13- Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research - Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee "FDA background on Zeldox (ziprasidone hydrochloride) Pfizer Inc" 19 juillet 2000. Site internet <http://www.fda.gov> consulté le 8 novembre 2001 (sortie papier disponible : 23 pages).

- 14- Hollister LE et coll. "Causes of death in hospitalized veterans with neuropsychiatric disorders" *Dis Nerv Syst* 1960 ; **21** (6) : 315-320.
- 15- Hollister LE et Kosek JC "Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives" *JAMA* 1965 ; **192** (12) : 1035-1038.
- 16- Ban TA et St Jean A "Electrocardiographic changes induced by phenothiazine drugs" *Am Heart J* 1965 ; **70** (4) : 575-576.
- 17- Leestma JE et Koenig KL "Sudden death and phenothiazines - A current controversy" *Arch Gen Psychiatry* 1968 ; **18** : 137-148.
- 18- Ellman P "Sudden death" *Can J Psychiatry* 1982 ; **27** (4) : 331-333.
- 19- Liberatore MA et Robinson DS "Torsades de pointes : a mechanism for sudden death associated with neuroleptic drug therapy ?" *J Clin Psychopharmacol* 1984 ; **4** (3) : 143-146.
- 20- Gutgesell H et coll. "Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs - A statement for healthcare professionals from the Committee on congenital cardiac defects, Council on cardiovascular disease in the young, American heart association" *Circulation* 1999 ; **99** : 979-982.
- 21- Kitayama H et coll. "Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease" *Eur J Clin Pharmacol* 1999 ; **55** : 259-262.
- 22- Warner JP et coll. "Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication" *Acta Psychiatr Scand* 1996 ; **93** : 311-313.
- 23- Reilly JG et coll. "QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients" *Lancet* 2000 ; **355** : 1048-1052.
- 24- Fowler NO et coll. "Electrocardiographic

- changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs" *Am J Cardiol* 1976 ; **37** : 223-230.
- 25-** Reinert RE et Hermann CG "Unexplained deaths during chlorpromazine therapy" *J Nerv Ment Dis* 1960 ; **131** : 435-442.
- 26-** Hoehns JD et coll. "Torsades de pointes associated with chlorpromazine : case report and review of associated ventricular arrhythmias" *Pharmacotherapy* 2001 ; **21** (7) : 871-883.
- 27-** Ng ASH et coll. "Chlorpromazine induced T wave and QT alternans : a case report and review" *Singapore Med J* 1982 ; **24** (2) : 110-113.
- 28-** Aherwadkar SJ et coll. "Chlorpromazine therapy, and associated acute disturbances of cardiac rhythm" *Br Heart J* 1974 ; **36** : 1251-1252.
- 29-** Stevenson RN et coll. "Ventricular fibrillation due to lithium withdrawal - An interaction with chlorpromazine ?" *Postgrad Med J* 1989 ; **65** : 936-938.
- 30-** Cointe R et coll. "Effet arythmogène des antidépresseurs mis en évidence par la stimulation ventriculaire programmée" *Arch Mal Coeur* 1989 ; **82** : 401-404.
- 31-** Tri TB et Combs DT "Phenothiazine induced ventricular tachycardia" *West J Med* 1975 ; **123** (5) : 412-416.
- 32-** "Dictionnaire Vidal" Vidal, Paris 2002.
- 33-** Schoonmaker FW et coll. "Thioridazine (Mellaril®)-induced ventricular tachycardia controlled with an artificial pacemaker" *Ann Intern Med* 1966 ; **65** (5) : 1076-1078.
- 34-** Giles TD et Modlin RK "Death associated with ventricular arrhythmia and thioridazine hydrochloride" *JAMA* 1968 ; **205** (2) : 108-111.
- 35-** Kounis NG "Iatrogenic "torsades" de pointes ventricular tachycardia" *Postgrad Med J* 1979 ; **55** : 832-835.
- 36-** Kemper AJ et coll. "Thioridazine-induced torsades de pointes. Successful therapy with isoproterenol" *JAMA* 1983 ; **249** (21) : 2931-2934.
- 37-** Kirriike N et coll. "Iatrogenic torsade de pointes induced by thioridazine" *Biol Psychiatry* 1987 ; **22** : 99-103.
- 38-** Wilens TE et Stern TA "Ventricular tachycardia associated with desipramine and thioridazine" *Psychosomatics* 1990 ; **31** (1) : 100-103.
- 39-** Denvir MA et coll. "Thioridazine, diarrhoea and torsades de pointe" *J Royal Soc Med* 1998 ; **91** : 145-147.
- 40-** Ko PT et coll. "Torsades de pointes, a common arrhythmia, induced by medication" *Can Med Assoc J* 1982 ; **127** : 368-372.
- 41-** Wilson WH et Weiler SJ "Case report of phenothiazine-induced torsade de pointes" *Am J Psychiatry* 1984 ; **141** (110) : 1265-1266.
- 42-** Flugelman MY et coll. "Psychotropic drugs and long QT syndromes : case reports" *J Clin Psychiatry* 1985 ; **46** (7) : 290-291.
- 43-** Hartigan-Go K et coll. "Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans" *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; **60** (5) : 543-553.
- 44-** Thomas SHL et Cooper PN "Sudden death in a patient taking antipsychotic drugs" *Postgrad Med J* 1998 ; **74** : 445-446.
- 45-** Mehtonen OP et coll. "A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs : 49 cases in Finland" *Acta Psychiatr Scand* 1991 ; **84** : 58-64.
- 46-** "Melleril®". In : "Dictionnaire Vidal" OVP Éditions du Vidal, Paris 1999 : 1162-1164.
- 47-** Mehta D et coll. "Cardiac arrhythmia and haloperidol" *Am J Psychiatry* 1979 ; **136** (11) : 1468-1469.
- 48-** Bett JHN et Holt GW "Malignant ventricular tachyarrhythmia and haloperidol" *BMJ* 1983 ; **287** : 1264.
- 49-** Adverse Drug Reactions Advisory Committee "Rapid tranquillisation - ADRAC's concern" *Australian Prescriber* 1980 ; **4** : 40-41.
- 50-** Fayer SA "Torsades de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol" *J Clin Psychopharmacol* 1986 ; **6** : 375-376.
- 51-** Huyse F et Strack van Schijndel R "Haloperidol and cardiac arrest" *Lancet* 1988 ; **2** : 568-569.
- 52-** Kriwisky M et coll. "Haloperidol-induced torsades de pointes" *Chest* 1990 ; **98** (2) : 482-484.
- 53-** Wilt JL et coll. "Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol" *Ann Intern Med* 1993 ; **119** (5) : 391-394.
- 54-** Metzger E et Friedman R "Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill" *J Clin Psychopharmacol* 1993 ; **13** (2) : 128-132.
- 55-** Hunt N et Stern TA "The association between intravenous haloperidol and torsades de pointes. Three cases and a literature review" *Psychosomatics* 1995 ; **36** (6) : 541-549.
- 56-** Jackson T et coll. "Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol" *Arch Intern Med* 1997 ; **157** : 2013-2015.
- 57-** Lawrence KR et Nasraway SA "Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill : a review of the literature" *Pharmacother* 1997 ; **17** (3) : 531-537.
- 58-** Sharma ND et coll. "Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients" *Am J Cardiol* 1998 ; **81** : 238-240.
- 59-** O'Brien JM et coll. "Haloperidol-induced torsade de pointes" *Ann Pharmacother* 1999 ; **33** : 1046-1050.
- 60-** Perrault LP et coll. "Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery" *Can J Anesth* 2000 ; **47** (3) : 251-254.
- 61-** Prescrire Rédaction "Retrait de la forme injectable de Motilium®" *Rev Prescr* 1986 ; **6** (57) : 12.
- 62-** Lande G et coll. "Effets arythmogènes du chlorhydrate de sultopride : corrélation clinique et électrophysiologique cellulaire" *Ann Fr Anesth Reanim* 1992 ; **11** : 629-635.
- 63-** Montaz L et coll. "Torsades de pointes lors d'une intoxication par sultopride" *J Toxicol Clin Exp* 1992 ; **12** (8) : 481-486.
- 64-** Prescrire Rédaction "Arrêts de commercialisation : Barnetil® solution injectable" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (196) : 436.
- 65-** Prescrire Rédaction "Troubles du rythme cardiaque lors de traitements par pimozide (Orap®) et d'autres neuroleptiques" *Rev Prescr* 1995 ; **15** (154) : 591.
- 66-** Prescrire Rédaction "Torsades de pointes et droperidol" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (214) : 122.
- 67-** Prescrire Rédaction "Arrêt mondial du droperidol" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (215) : 192.
- 68-** Prescrire Rédaction "Droperidol : la forme injectable reste sur le marché" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (217) : 354.
- 69-** Food and Drug Administration "FDA strengthens warnings for droperidol" 5th December 2001. Site internet www.fda.gov consulté le 10 décembre 2001 (sortie papier disponible : 11 pages avec les annexes).
- 70-** Iglesias E et coll. "Tiapride-induced torsades de pointes" *Am J Med* 2000 ; **109** (6) : 509.
- 71-** "Loxitane®". In : "Physicians' Desk Reference" Medical Economics company, Montvale 2001 : 3291-3292.
- 72-** Turbott J et Smeeton WM "Sudden death and flupenthixol decanoate" *Austr NZ J Psychiatry* 1984 ; **18** : 91-94.
- 73-** Prescrire Rédaction "olanzapine-Zyprexa®" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (196) : 411-415.
- 74-** "Risperdal®". In : "Physicians' Desk Reference" Medical Economics Company, Montvale 2001 : 1580-1584.
- 75-** Ravin DS et Levenson JW "Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy" *Ann Pharmacother* 1997 ; **31** : 867-870.
- 76-** Brown K et coll. "Overdose of risperidone" *Ann Emerg Med* 1993 ; **22** (12) : 1908-1910.
- 77-** Kang UG et coll. "Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine" *J Clin Psychiatry* 2000 ; **61** (6) : 441-446.
- 78-** Cohen H et coll. "Association of autonomic dysfunction and clozapine" *Br J Psychiatry* 2001 ; **179** : 167-171.
- 79-** Cohen H et coll. "Reversal of pathologic cardiac parameters after transition from clozapine to olanzapine treatment : a case report" *Clin Neuropharmacol* 2001 ; **24** (2) : 106-108.
- 80-** "Drug induced prolongation of the QT interval" *Current Problems in Pharmacovigilance* 1996 ; **22** : 2.
- 81-** "QT interval prolongation with antipsychotics" *Current Problems in Pharmacovigilance* 2001 ; **27** : 4.
- 82-** Prescrire Rédaction "Les torsades de pointes" *Rev Prescr* 1997 ; **17** (175) : 506.
- 83-** De Ponti F et coll. "Organising evidence on QT prolongation and occurrence of torsades de pointes with non-antiarrhythmic drugs : a call for consensus" *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; **57** : 185-209.
- 84-** Prescrire Rédaction "Torsades de pointes induites par la terféadine (Teldane®)" *Rev Prescr* 1997 ; **17** (174) : 427-428.
- 85-** Prescrire Rédaction "Arrêt de commercialisation de l'astémizole" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (198) : 591.
- 86-** Prescrire Rédaction "Troubles graves du rythme cardiaque sous fexofénadine ?" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (199) : 681.
- 87-** Fascicule "Interactions médicamenteuses" Vidal, Paris 2002 : 111 pages.
- 88-** "Disturbed behaviour". In : "Martindale, The Complete Drug Reference" 32nd ed, The Pharmaceutical Press, London 1999 : 636-637.
- 89-** Goldberger AL "ECG waveforms and intervals". In : Braunwald E et coll. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 15th ed, MacGraw Hill, New York 2001 : 1263.
- 90-** Ergenekon E et coll. "Transient heart block in a newborn due to maternal antipsychotic treatment during pregnancy" *Eur J Pediatr* 2000 ; **159** (1-2) : 137-138.
- 91-** Moyer JH et coll. "Laboratory and clinical observations on chlorpromazine (SKF-2601-A) - Hemodynamic and toxicological studies" *Am J Med Sci* 1954 ; **227** : 283-290.
- 92-** Prescrire Rédaction "Myocardite due à la clozapine" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (214) : 123.
- 93-** Coulter DM et coll. "Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance : data mining study" *BMJ* 2001 ; **322** : 1207-1209.