

Question clinique

Quel est l'impact du citalopram sur la longueur de l'intervalle QT chez les adultes, par comparaison avec les autres antidépresseurs ?

Referentie Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:288.

Analyse Eline Vandael, Cert Laekeman et Veerle Foulon, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Contexte

Plusieurs médicaments, parmi lesquels certains antidépresseurs, sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT¹. Cet allongement de l'intervalle QT irait de pair avec un risque accru de troubles du rythme ventriculaire tels que torsades de pointes et arrêt cardiaque brutal. En août 2011, l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, Food and Drug Administration) a mis en garde contre le fait que le citalopram entraînait un allongement de l'intervalle QT, effet dose-dépendant, et a recommandé de limiter la dose à 40 mg/jour (20 mg/jour chez les patients à risque)². Nous ignorons toutefois s'il y a une différence quant à l'allongement de l'intervalle QT entre le citalopram et les autres antidépresseurs.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- patients adultes (≥ 18 ans) ayant un dossier médical informatisé dans l'un des hôpitaux participants à Boston, ayant reçu au moins une prescription pour un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou pour de la méthadone entre février 1990 et août 2011 et chez qui un ECG a été réalisé entre le Jour 14 et le Jour 90 après cette prescription
- inclusion de 38 397 patients âgés en moyenne de 58 ans, parmi lesquels 60 % de femmes ; 28,5 % souffraient d'une dépression majeure ; 27,1 % avaient des antécédents d'infarctus du myocarde ; 20,8 % présentaient une arythmie ventriculaire ; 73,3 % une hypertension artérielle et 60,9 % une hyperlipidémie.

Protocole d'étude

- étude transversale rétrospective
- **régression linéaire univariée** avec, comme variable continue dépendante, l'intervalle QTc (intervalle QT corrigé en fonction du rythme cardiaque) et, comme variable continue indépendante, la dose de chaque antidépresseur individuel ou de méthadone
- **analyse de sensibilité** n'incluant pas les patients qui n'ont pas de prescription ultérieure, incluant uniquement les patients chez qui un ECG a été réalisé entre le Jour 14 et le Jour 30, n'incluant pas les patients sous antipsychotiques, astémizole, cisapride ou méthadone.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : rapport (exprimé sous forme de **coefficient de régression β**) entre la dose d'antidépresseur ou de méthadone et la longueur de l'intervalle QTc ; corrigé pour tenir compte de l'âge, du sexe, de l'assurance soins de santé publique contre privée, des origines ethniques, d'une maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde, troubles du rythme ventriculaire, hypertension, hyperlipidémie), du score de comorbidité de Charlson, de l'utilisation de méthadone ou d'antipsychotiques de première génération, de la présence d'une dépression majeure
- critères de jugement secondaires :
 - ~ rapport entre la dose d'antidépresseur ou de méthadone et la longueur de l'intervalle QTc chez les patients qui, après une première dose d'un médicament déterminé, ont reçu une dose plus élevée du même médicament dans les deux ans
 - ~ nombre de patients chez qui l'intervalle QT est normal (≤ 430 msec chez les hommes et ≤ 450 msec chez les femmes), limite (431 - 450 msec chez les hommes et 451 - 470 msec chez les femmes), anormal (451 - 500 msec chez les hommes et 471 - 500 msec chez les femmes) et élevé (> 500 msec).

Résultats

- rapport significatif entre la dose de citalopram, d'escitalopram, d'amitriptyline et de méthadone et la longueur de l'intervalle QTc : une dose plus élevée est associée à un intervalle plus long (le coefficient β étant respectivement de 0,1, de 0,58, de 0,11 et de 0,30) ; une dose plus élevée de bupropion est significativement associée à un intervalle QTc plus court (le coefficient β étant de - 0,02) ; absence de corrélation significative entre la dose de fluoxétine, de paroxétine, de sertraline, de duloxétine, de mirtazapine, de nortriptyline ou de venlafaxine et la longueur de l'intervalle QTc
- allongement significatif de l'intervalle QTc chez 166 patients avec une dose croissante de citalopram (passant de 10 mg à 20 mg ou de 20 mg à 40 mg) et diminution significative de l'intervalle QTc chez 13 patients avec une dose croissante de bupropion (passant de 100 mg à 200 mg).

Conclusion des auteurs

Les auteurs de cette étude concluent qu'en cas de prise de citalopram, l'intervalle QT est modérément allongé et que les autres antidépresseurs comportent un risque similaire. Les études de pharmacovigilance qui utilisent les données des dossiers médicaux informatisés pourraient constituer une méthode utile pour repérer les risques éventuels liés aux traitements.

Financement de l'étude NIH/National Library of Medicine, National Institute of Mental Health

Conflits d'intérêt des auteurs plusieurs auteurs ont reçu des honoraires de différentes sociétés, entre autres pour donner leurs avis d'expert ou des confé-

Références voire site web www.minerva-ebm.be

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette étude ont recruté de manière systématique dans différents centres cliniques un grand nombre de patients qui recevaient un antidépresseur et/ou de la méthadone et chez lesquels un ECG avait été réalisé après l'instauration du traitement. Les auteurs argumentent leur choix pour cette méthode en soulignant les imperfections des autres formes de pharmacovigilance. La pharmacovigilance suivant la mise sur le marché repose sur les notifications volontaires effectuées par les médecins, principalement des effets indésirables graves. Une étude en vue de l'enregistrement, avec ECG avant et après l'instauration du médicament, aurait plutôt limité les résultats obtenus à un groupe déterminé de patients. Un biais de sélection est cependant possible dans cette étude du fait que les patients qui n'ont pas passé d'ECG après l'instauration des antidépresseurs n'ont pas été inclus. Les patients chez lesquels un ECG a été réalisé étaient en général plus âgés, présentaient plus de comorbidités et avaient davantage recours aux soins de santé que les patients qui n'ont pas passé d'ECG après l'instauration du traitement. Cette constatation peut aussi expliquer pourquoi l'intervalle QTc enregistré était limite ou anormal chez 20,4 % de la population étudiée. Cette proportion était comparable dans les différents groupes de traitement, élément à retenir lors de l'interprétation des résultats. Les auteurs ont corrigé leurs résultats pour tenir compte d'un grand nombre de facteurs de confusion, tels que la comorbidité cardiovasculaire et la prise concomitante d'autres psychotropes. Ils ont réalisé 3 analyses de sensibilité mais elles ne montrent pas d'influence sur les résultats. Les auteurs ont tenu entre autres compte de la prescription d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc, tels que les antipsychotiques typiques et atypiques, l'astémizole, le cisapride et la méthadone. Il y a cependant encore bien plus de médicaments de différentes classes thérapeutiques qui sont associés à un allongement de l'intervalle QTc. Il aurait donc mieux valu effectuer une correction pour tous les médicaments figurant sur les listes dressées par l'Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT)¹.

Mise en perspective des résultats

Des corrélations significatives ont été constatées entre la dose de citalopram, d'escitalopram, d'amitriptyline et de méthadone et la longueur de l'intervalle QTc. D'après les coefficients de régression obtenus, nous pourrions conclure que l'escitalopram a le plus d'effet sur la longueur de l'intervalle QTc. Nous ne savons pas pourquoi, chez les patients recevant la dose la plus faible d'escitalopram, l'intervalle QTc était en moyenne plus court que chez les patients recevant les doses les plus faibles d'autres antidépresseurs et de méthadone. En outre, il faut noter que l'intervalle QTc était en moyenne aussi long avec 20 mg d'escitalopram qu'avec 40 mg de citalopram. Ceci montre qu'il est dangereux de se baser dans cette étude sur ces coefficients de régression pour tirer des conclusions à propos de l'effet des différents antidépresseurs sur l'intervalle QTc. Nous ne pouvons donc pas affirmer que les autres antidépresseurs sont sans danger simplement parce que le coefficient de régression n'est pas significatif dans cette étude. L'analyse de l'effet d'une augmentation de la dose chez les patients individuels n'a apporté qu'un nombre limité de résultats significatifs, peut-être parce que les données sont insuffisantes. Pour éclairer ces résultats, nous pouvons mentionner une étude randomisée avec permutation, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo qui a examiné l'influence d'un schéma thérapeutique par citalopram, à raison de 20 mg/j pendant 9 jours, de 40 mg/j pendant 4 jours et de 60 mg/j pendant 9 jours, sur la longueur de l'intervalle QT chez 119 patients. L'intervalle QTc s'est allongé en moyenne de

8,5 msec avec une dose de 20 mg, de 12,6 msec avec 40 mg et de 18,5 msec avec 60 mg³. Une étude similaire avec de l'escitalopram a également montré un allongement de l'intervalle QTc, à savoir 4,5 msec avec 10 mg et 10,7 msec avec 30 mg⁴. Deux autres études prospectives (l'une chez des hommes sains et l'autre chez des patients souffrant d'une coronaropathie) n'ont toutefois pas constaté d'influence du citalopram (à raison de 60 mg et 40 mg respectivement) sur la longueur de l'intervalle QTc^{5,6}. Nous pouvons regretter que les auteurs n'aient pas donné les résultats par antidépresseur pour le nombre de patients chez lesquels un dépassement de la longueur de l'intervalle QTc considérée comme normale, à savoir 450 msec, a été observé. De plus, nous ne savons pas encore quelle valeur de l'intervalle QTc permet de prédire un risque de torsades de pointes⁷. Un intervalle QTc de plus de 500 msec ou un allongement de plus de 60 msec est globalement considéré comme un risque plus élevé de torsades de pointe⁸. Dans cette perspective, il serait intéressant de concevoir une étude qui enregistrerait à la fois l'allongement de l'intervalle QT et la survenue des événements cardiovasculaires. Les données issues à ce jour des études portant sur le rapport entre l'utilisation d'ISRS et les événements cardiaques sont contradictoires. Une étude cas-témoins a montré que l'utilisation de citalopram était associée à davantage d'arrêts cardiaques en dehors du milieu hospitalier⁹. L'étude rétrospective de Zivin et coll. n'a pas pu montrer de corrélation entre la prise de doses élevées de citalopram (> 40 mg) et un risque accru d'arythmies ventriculaires ou une augmentation de la mortalité¹⁰.

Conclusion de Minerva

Cette étude d'observation montre un allongement dose-dépendant significatif de l'intervalle QTc avec le citalopram, l'escitalopram, l'amitriptyline et la méthadone. Pour les autres antidépresseurs, aucune corrélation significative n'a pu être montrée. Nous ne savons cependant pas bien quelle est la pertinence clinique de cet allongement de l'intervalle QT. En moyenne, aucune dose n'a entraîné un dépassement de la limite à partir de laquelle un intervalle QTc est considéré comme allongé, à savoir 450 msec.

Pour la pratique

Malgré la faiblesse des preuves concernant l'effet des ISRS sur l'allongement de l'intervalle QT et sur la survenue d'événements cardiaques, il demeure plus prudent de ne pas associer d'ISRS avec d'autres médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT (voir la liste sur le site Web de l'Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT))¹ et de ne pas administrer d'ISRS aux patients qui présentent un risque accru d'allongement de l'intervalle QT (prise de diurétiques, insuffisance hépatique ou rénale, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), âge supérieur à 65 ans, sexe féminin, maladie cardiovasculaire (troubles du rythme, bradycardie, hypertension artérielle, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, dysfonction du ventricule gauche, maladie valvulaire), syndrome du QT long congénital et antécédents familiaux d'arrêt cardiaque brutal, obésité, diabète, anorexie nerveuse, malnutrition, hypothyroïdie, insuffisance hypophysaire ou sida). Pour l'administration de citalopram et d'escitalopram, il reste donc recommandé de suivre les directives de la FDA^{2,11,12}. Cette étude ne permet pas de tirer de conclusions sur l'utilité d'un ECG réalisé systématiquement à la fois avant le début du traitement et après son initiation lorsqu'une concentration sanguine stable est atteinte.