

# Implications thérapeutiques et pratiques du classement par l'AFSSaPS du citalopram/escitalopram parmi les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe

Gousset A.<sup>1</sup>, Toromanoff M.<sup>1</sup>, Colombe M.<sup>1</sup>, Boumaza S.<sup>2</sup>, Lebegue A.<sup>1</sup>, Auclair V.<sup>1</sup>, Gabriel-Bordenave C.<sup>1</sup>, Roberge C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pharmacie - <sup>2</sup> Secteur 14G04

Etablissement public en santé mentale, 15 ter Rue Saint Ouen, 14012 CAEN Cedex

## INTRODUCTION

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des antidépresseurs largement prescrits en première intention, avant les imipraminiques, pour leur meilleure tolérance. Parmi eux, le citalopram et l'escitalopram présentent le meilleur profil d'interaction médicamenteuse. Depuis décembre 2011, l'AFSSaPS les assimile aux médicaments à haut risque torsadogène.

## OBJECTIFS

- Appréhender les **difficultés d'application** de cette mesure
- Mesurer la **prévalence** :
  - Des patients présentant une **contre indication absolue liée au citalopram/escitalopram**
  - Des patients sous citalopram/escitalopram qui présentent un **intervalle QT pathologique**

## MATERIELS et METHODE

→ A COMPTER DE DÉCEMBRE 2011

- **Contre indication de terrain** vis-à-vis des patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT.
- **Médicament à haut risque torsadogène** au même titre que les antiarythmiques et les anti infectieux injectables impliquant une interaction médicamenteuse de niveau **contre indication absolue** avec les autres médicaments torsadogènes.

**Pour rappel** : les **neuroleptiques** et les antiparasitaires torsadogènes ne sont que **déconseillés**<sup>1</sup> avec les autres médicaments torsadogènes

→ EVALUATION DE LA PRÉVALENCE DES PATIENTS SOUS CITALOPRAM/ESCITALOPRAM PRÉSENTANT UN QT PATHOLOGIQUE

° ECG J<sub>0</sub> + J<sub>7</sub>\*\*  
 QT non pathologique : ECG à 1 et 6 mois puis tous les ans  
 QT pathologique : diminuer au maximum les FDR + surveillance ECG jusqu'à normalisation \*\*\*  
 \* ECG à J<sub>0</sub> : il constitue un tracé de référence utile dès qu'une surveillance ultérieure de l'ECG sera nécessaire  
 \*\* ECG J<sub>7</sub> : il permet de connaître l'effet du médicament introduit, après atteinte de sa concentration plasmatique d'équilibre  
 \*\*\* fréquence de contrôle à adapter au tableau clinique et aux tracés obtenus

A l'EPSM, depuis 2001, un protocole institutionnel de surveillance cardiologique permet de suivre les patients sous médicaments torsadogènes.

A partir de décembre 2011, **tous les patients sous citalopram/escitalopram** suivent désormais ce protocole.

Recueil des prescriptions et des résultats d'ECG dans 6 services d'admissions et 11 de longs séjours du 9 décembre 2011 au 9 février 2012.

**QT PATHOLOGIQUE : QT<sub>c</sub> = 440 ms ou avec + 10% entre 2 ECG**

## RESULTATS

64 PRESCRIPTIONS CONTENANT CITALOPRAM OU ESCITALOPRAM

**22 interactions de niveau contre indiqué** avec un ou plusieurs médicaments torsadogènes de la liste AFSSaPS

**19 associations** avec un ou plusieurs médicaments à **risque probable ou possible** de torsade de pointe selon QT drugs

**23 non associées**

Dont **3 dépassements** de posologie maximale

→ 1 diminution de posologie obtenue

**100% DES ECG SONT NON PATHOLOGIQUES**

**5 modifications obtenues** → citalopram/escitalopram remplacé par : miansérine, paroxétine, agomélatine, quétiapine ou augmentation d'oxazéпам

## DISCUSSION

**34%** des patients sous citalopram/escitalopram présentent désormais une **contre indication absolue** nécessitant une **modification de leur traitement psychiatrique pourtant équilibré**

OR

- Le **risque** invoqué pour justifier cette contre indication **n'apparaît pas réel** pour ces patients puisque leur tracé ECG s'avère normal
- L'allongement moyen décrit dans l'étude de l'AFSSaPS était de **7,5 msec** à la dose de 20 mg et de **16,7 msec** à la dose de 60 mg par jour<sup>2</sup>. Cependant, un allongement du QT est considéré comme pathologique pour une valeur supérieure ou égale à **40 msec (10%)**<sup>3</sup>

Cette mesure va induire une **restriction d'utilisation** de ces antidépresseurs puisqu'ils ne peuvent plus être associés à la plupart des neuroleptiques et que la nécessité d'un ECG préthérapeutique compromet fortement leur prescription en ambulatoire.

OR

Le rapport bénéfice/risque de citalopram/escitalopram vis-à-vis des autres antidépresseurs n'a pas été appréhendé dans sa globalité :

- Risque de tachycardie par effet anticholinergique et trouble du rythme par effet quinidine like avec les imipraminiques non retrouvés avec les ISRS
- **Meilleur profil pharmacocinétique** du citalopram/escitalopram par rapport aux autres ISRS<sup>4</sup> puisque ce sont les plus faibles inhibiteurs du métabolisme des neuroleptiques.

DCI	Cytochrome P450		
	1A2	2D6	3A4/5
Citalopram			(x)
Fluoxétine	(x)	x	(x)
Fluvoxamine	x	(x)	(x)
Paroxétine	(x)	x	
Sertraline	(x)	(x)	

x : inhibiteur puissant  
(x) : inhibiteur modéré



- Les autres antidépresseurs ne sont pas dénués de **risque torsadogène** si l'on se réfère à l'analyse du site américain de référence « QT drugs »<sup>5</sup>

Risque de torsade de pointe	Risque possible	Risque probable
citalopram	escitalopram	Autres ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline) Imipraminiques

## CONCLUSION

Les nouvelles exigences de prescriptions imposées au citalopram/escitalopram, à savoir l'ECG préthérapeutique et la contre indication avec certains neuroleptiques, vont inciter les prescripteurs à revoir leur pratiques de prescription. La classification de l'interaction médicamenteuse au niveau déconseillé (et non contre indiqué) aurait au moins permis au prescripteur de choisir l'antidépresseur ayant le meilleur rapport bénéfice/risque en tenant compte du terrain spécifique de son patient.

<sup>1</sup> Thésaurus des interactions médicamenteuses, septembre 2011, AFSSaPS

<sup>2</sup> Citalopram (SEROPRAM et génériques) : allongement dose dépendant de l'intervalle QT, novembre 2011, communiqué AFSSaPS

<sup>3</sup> Guide pratique ECG, édition Estem 2003, J.Sende

<sup>4</sup> Interactions médicamenteuses et cytochromes P450, mai 2011, Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance des hôpitaux universitaires de Genève

<sup>5</sup> www.qtdrugs.org