


QUELLE PREVENTION DES ANOMALIES DE L'INTERVALLE QT CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR METHADONE ?

**Dr BOUMENDIL O.; Dr LHERM J. ; Dr MARCOS X. ;
Dr RAFIRINGA O.; Dr BOUCHEZ J.**

**Dr TOUZEAU D. : Directeur Département ADDICTION
Hôpital PAUL-GUIRAUD Villejuif / CLINIQUE LIBERTE**

CLINIQUE LIBERTE, BAGNEUX.
HOPITAL PAUL GUIRAUD, VILLEJUIF

15.X.2003



Retrait du LAAM ... suite à 10 cas de Troubles du rythme (TDR) graves ...

● Effet concentration-dépendant:

- LAAM & dynor-LAAM sont de puissants bloqueurs de l' I_{Kr} (rectifieurs tardifs du courant potassique sortant).
- LAAM bloqueur des canaux Na⁺
- Combinaison de propriétés de classes I & III: hautement arythmogène !

● La plupart des TDR surviennent aux posologies habituelles.

CLINIQUE LIBERTE, BAGNEUX.
HOPITAL PAUL GUIRAUD, VILLEJUIF

Un brin d'électrophysiologie

Formule de BAZETT: $QTc = QT / \sqrt{R-R}$

- Staging:
 - stade 0: 420 à 440 msec.
 - stade 1: 440 à 460 msec.
 - stade 2: 460 à 500 msec. (seuil >10%)
 - stade 3: > 500 msec.

● Médicaments à toxicité reconnue sur le QT:

Quinolones

Bétabloqueurs

Antipropulsifs oesophagien

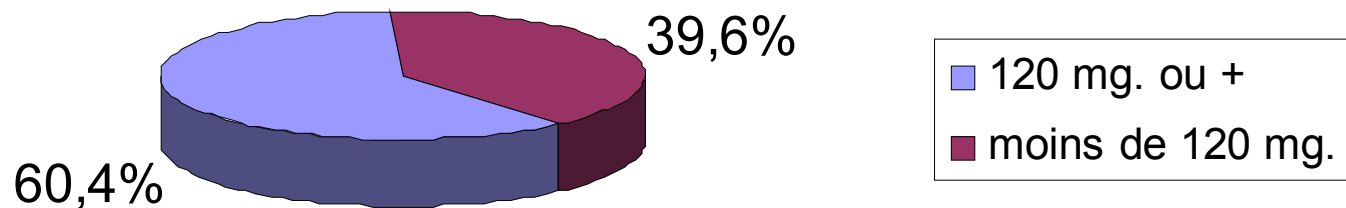
Antipsychotiques. ISRS

Antihistaminiques anti-H1 & anti-H2

Risque = survenue d'une TP et dégradation en TV/FV.

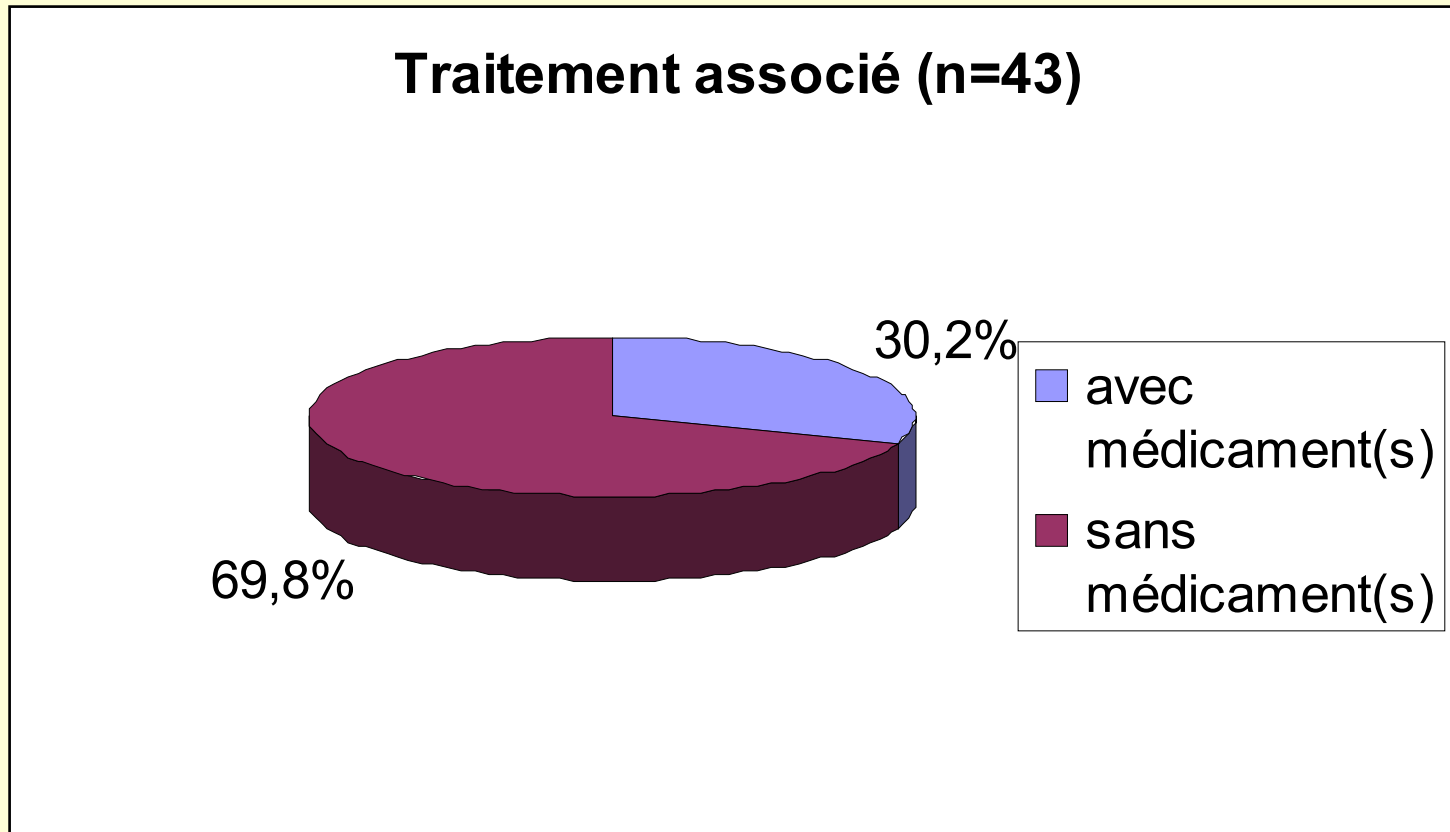
Disposition des patients

Posologie quotidienne (n=43)

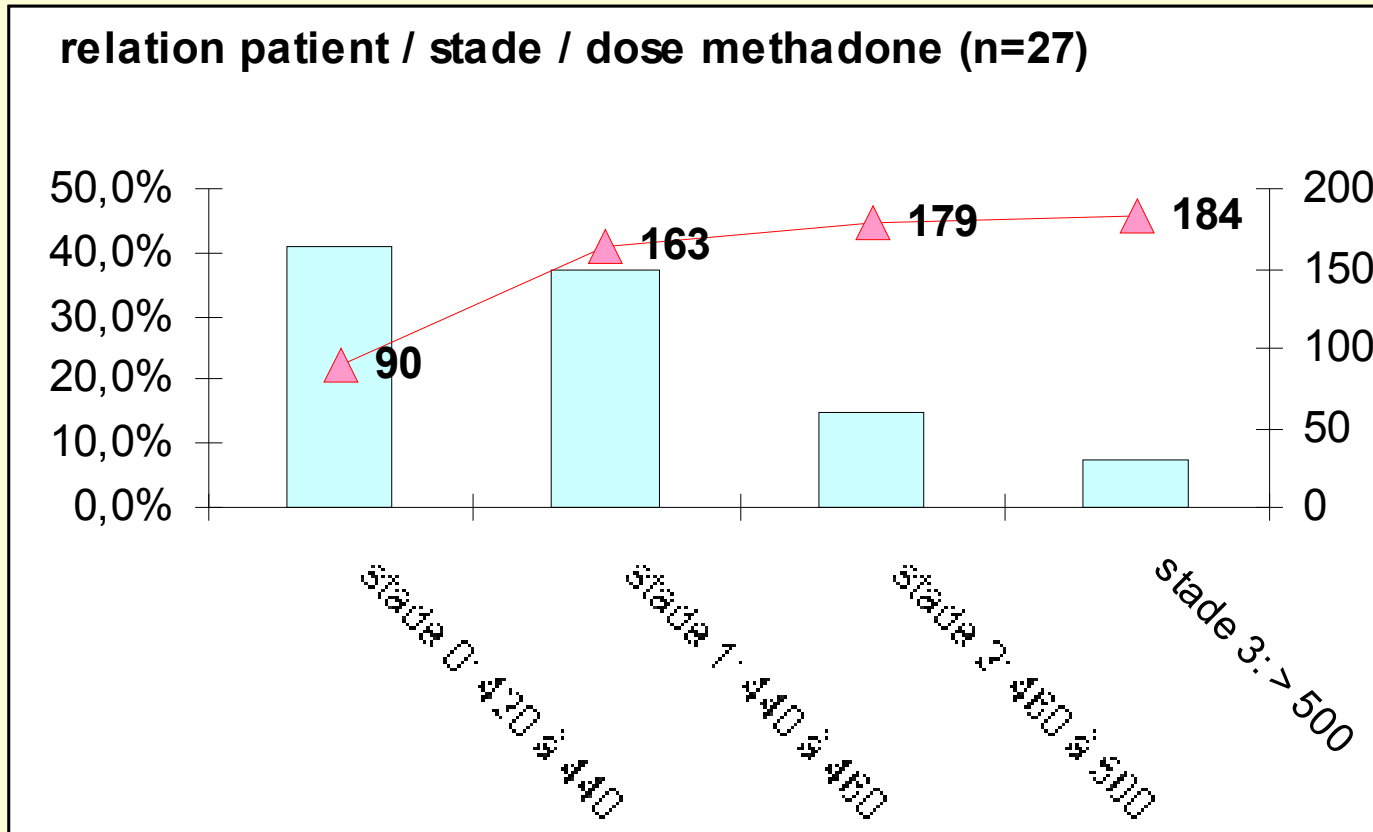


Facteur de co-toxicité médicamenteux

inférence QTc>10% : «avec» (5/13) vs «sans» (8/30): $p = 0.147$
($\beta \downarrow$)



27 patients homogènes: pas de traitement intercurrent



CLINIQUE LIBERTE, BAGNEUX.
HOPITAL PAUL GUIRAUD, VILLEJUIF

Relation & lien de causalité

		sens
paramètre estimé	442,4 msec.	
QTC moyen	442,4 msec.	
Médiane	445,8 msec.	
QTC toutes doses	0,25	faible
	0,24	fai
méthadone < 120 mg	0,27	faible
méthadone > 120 mg	0,28	NS

est exact de Fisher

Seul patient au QT menaçant : 40 mg/jour

CLINIQUE LIBERTE, BAGNEUX.
HOPITAL PAUL GUIRAUD, VILLEJUIF

Hypothèses étiologiques

- **Cause génétique: 95% Sd. de Romano & Ward (LQTS)**
= Sd. du QT long congénital, autosomique dominant, mode révélateur = accident iatrogène, 1/10000, pas de surdité associée (\neq Sd. Lang & Nielsen)
- **Fraction toxique dans le racémique**
- **Métabolite d'élimination toxique**
- **Relation non-linéaire**
- **Cause multifactorielle** (sans enquête toxicologique comment conclure ?)
- **Idiosyncrasie** (phénomène aléatoire)

Applications cliniques

- Patient entrant dans le programme \Rightarrow bilan de détection cardiologique
- Surveillance renforcée en cas de problèmes cardiologiques antérieurs (attitude pragmatique) +
Vigilance renforcée sur les traitements associés :
Attention aux inhibiteurs de la P450 type CYP3A4
- ECG basal et préoccupation régulière (détection précoce et suivi régulier / traitement des facteurs prédisposant) \Rightarrow attitude de RDR

Favoriser l'approche préventive +++ en l'absence de relation entre dose de méthadone ingérée et toxicité sur le segment QT.

CLINIQUE LIBERTE, BAGNEUX.
HOPITAL PAUL GUIRAUD, VILLEJUIF



Implications pratiques

- Continuer le W de prévention au quotidien:
Dépistage (clinique=0)

Aucun cas « clinique » au centre

- Série prospective vs témoin avec évaluation toxicologique & sous groupe « initiation » (n=120)
- Diffusion de l'information +++
 - Aux spécialistes des autres centres
 - En médecine omnipraticienne (relais méthadone)
 - Communication + Recherche (métaanalyse)