



Surveillance de l'intervalle QT chez le patient psychiatrique

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 945-8

F. Girardin
J.-M. Gaspoz

Dr François Girardin
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Unité de psychopharmacologie
Dr François Girardin et
Pr Jean-Michel Gaspoz
Service de médecine et de premier recours
Département de médecine communautaire et de premier recours
HUG, 1211 Genève 14

Psychiatric patients and QT interval monitoring

Cardiovascular morbidity and mortality are higher in psychiatric patients than in the general population. In schizophrenic patients without cardiovascular history, long QT interval is a major risk factor for torsades de pointe and for sudden death. QT interval prolongation is a severe and underestimated dose-dependent adverse reaction triggered by several psychotropic drugs and by clinical situations such as polymedication, methadone maintenance treatment, electrolytic disturbances, cardiovascular history and congenital long QT syndromes. Systematic measurement of QT interval is recommended when psychotropic medications known to prolong it are introduced, as well as in clinical situations at risk. Stereoselective R-methadone administration (chiral switching) contributes to reduce the risk of QT prolongation.

Les patients souffrant d'une maladie psychiatrique présentent une morbidité et une mortalité cardiovasculaires plus élevées que la population générale. Chez les schizophrènes sans antécédent somatique, le développement de torsades de pointe associé à un prolongement anormal de l'intervalle QT mesuré à l'ECG est considéré comme un risque majeur de mort subite ou « inattendue ». L'allongement de l'intervalle QT est un effet indésirable sous-estimé, dose-dépendant et favorisé par des médicaments à risque et des situations cliniques comme la polymédication, un traitement de maintenance à la méthadone, des troubles électrolytiques, des antécédents cardiovasculaires et un syndrome du QT long congénital. Une mesure systématique du QT lors de l'introduction de médicaments psychotropes connus pour allonger l'intervalle QT et dans les situations cliniques à risque est recommandée. L'administration stéréosélective de R-méthadone permet d'éviter l'allongement du QT.

INTRODUCTION

Les patients présentant une maladie psychiatrique, en particulier ceux souffrant d'une schizophrénie, ont une espérance de vie sensiblement plus courte que la population générale (-20% selon une étude de cohorte), sans que la mort accidentelle ou le suicide puissent expliquer cette différence.^{1,2} Une morbidité et une mortalité cardiovasculaires accrues chez les patients psychiatriques ont été identifiées comme les raisons principales de cette différence.

En 1963, plusieurs cas de mort subite chez de jeunes patients ont été associés à la prescription de psychotropes comme la thioridazine (Melleril), commercialisée depuis 1959 et retirée du marché en 2005 en raison du risque augmenté de torsades de pointe (TdP).³ Le sertindole (Serdolect) a été introduit en 1997 puis retiré en 1998 en raison du risque de TdP associé à l'allongement du QT ; il a été réintroduit sur le marché suisse en décembre 2006 comme antipsychotique de deuxième intention dans des indications particulières de schizophrénie réfractaire aux traitements conventionnels et sous surveillance électrocardiographique régulière.

Jusqu'en 1990, le syndrome du QT long et les TdP inhérents aux médicaments ont été largement sous-estimés.⁴ A l'heure actuelle, la morbidité et la mortalité associées à l'allongement de l'intervalle QT constituent les causes les plus fréquentes de retrait de médicaments du marché ou de mise en garde particulière.⁵ Le **tableau 1** indique quelques médicaments qui ont dû être retirés en raison du risque de TdP sur QT long.

Les effets indésirables des psychotropes sont fréquents : plus de 30% des patients hospitalisés en milieu psychiatrique ont des anomalies électrocardiographiques qui, la plupart du temps, ont été jugées cliniquement majeures ; la plus fréquemment rapportée est le prolongement de l'intervalle QT, qui peut provoquer une mort subite suite aux TdP.⁶

Plusieurs médicaments prescrits en psychiatrie ont été rendus responsables de TdP lors d'un allongement de l'intervalle QT : la thioridazine, le sertindole,



Tableau 1. Exemples de médicaments retirés du marché en raison du prolongement de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointe

DCI: dénomination commune internationale. AMM: autorisation de mise sur le marché.

Médicament DCI	Classe – Indication	AMM	Retrait
Thioridazine (Melleril)	Antipsychotique	1959	2005
Térodiline (Mictrol)	Incontinence urinaire	1983	1991
Terféndine (Teldane)	Antihistaminique	1985	2002
Astémizol (Hismanal)	Antihistaminique	1988	1999
Cisapride (Prepulsid)	Procinétique gastro-œsophagien	1993	2001
Grépaflaxacine (Raxar)	Antibiotique	1998	2003
Sertindole (Serdolect)	Antipsychotique	1997 réintroduction 2006	1998

l'halopéridol, le dropéridol et, en particulier chez les toxicoomanes, la méthadone.^{7,8} La méthadone est administrée sous forme de mélange racémique avec l'énantiomère S inactif mais prolongeant le QT et l'énantiomère R pharmacologiquement actif et non cardiotoxique. Le prolongement du QT est un effet indésirable médicamenteux de type A, c'est-à-dire dose-dépendant:⁹ une réduction posologique réduit l'intervalle QT et le risque de TdP. Le **tableau 2** indique les principaux médicaments psychotropes connus pour prolonger l'intervalle QT. Cette classification n'est pas consensuelle, car d'autres sources indiquent des catégories de risques et des classifications différentes. Les avis divergent sur le risque intrinsèque inhérent à certains médicaments. Ainsi, un des sites de référence (www.qtdrugs.org) a répertorié les antidépresseurs tricycliques dans la catégorie à faible risque alors que le lithium est classé dans la catégorie à risque intermédiaire.

Les psychotropes sont responsables d'autres effets indésirables cardiovasculaires comme la tachycardie sinusale et la vasodilatation provoquant une hypotension ortho-

statiques, voire un collapse cardiovasculaire: ces effets indésirables sont inhérents principalement au blocage des récepteurs alpha-1 adrénergiques et à l'action anticholinergique.¹⁰ C'est vraisemblablement par leurs effets hypotenseurs que le risque relatif d'accident vasculaire cérébral et de fracture du col du fémur sur chute, chez les patients prenant des psychotropes et résidant en EMS, a été deux fois plus élevé (IC: 95%, 1,6 à 2,6) chez les patients prenant des psychotropes résidant en EMS par rapport à une population comparative.^{11,12}

CALCUL DE L'INTERVALLE QT

En 1920, Bazett découvre que la phase de repolarisation est associée à la systole ventriculaire et que sa durée est principalement influencée par la fréquence cardiaque.¹³ La formule de Bazett corrige l'intervalle QT pour une fréquence cardiaque à 60/min, selon la formule suivante: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$.

Une détection de l'allongement du QT demeure primordiale car elle est considérée comme un paramètre prédictif (*surrogate marker*) pour évaluer le risque de développer un type particulier de tachyarythmie ventriculaire, les TdP qui sont reconnaissables par des amplitudes variables d'aspect sinusoïdal avec giration de l'axe QRS. Les TdP peuvent être limitées à des malaises avec ou sans perte de connaissance, des syncopes prolongées et des arythmies plus graves de type fibrillations ventriculaires pouvant aboutir au décès.

L'ECG de la **figure 1** met en évidence un allongement du QT à 480 ms pour un QTc à 610 ms chez une patiente recevant de l'amitriptyline. Signalons que la durée du QT fluctue durant le nyctémère et que les valeurs normales sont différentes selon le sexe (respectivement QT_c jusqu'à 450 ms pour les hommes et 470 ms pour les femmes). Toutefois, il n'existe actuellement pas de valeur limite consensuelle de l'intervalle QTc pour laquelle il serait possible d'affirmer formellement qu'il existe un risque avéré de déclencher un trouble du rythme de type TdP.

Tableau 2. Classification empirique des psychotropes en fonction du risque de torsades de pointe, basée sur l'observation et les rapports de cas rapportés en pharmacovigilance

ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Risque majeur	Risque modéré	Risque faible
Sertindole (Serdolect)	Antidépresseurs tricycliques exemple: amitriptyline (Tryptizol)	ISRS Exemple, citalopram (Seropram)
Halopéridol (Haldol)	Venlafaxine (Efexor)	Tétracycliques Exemple: miansérine (Tolvon)
Dropéridol (Droperidol sintetica)	Clozapine (Léponex)	Moclobémide (Aurorix)
Pimozide (Orap)	Olanzapine (Zyprexa)	Lithium (Lithiofor)
Chlorpromazine (Chlorazin)	Rispéridone (Risperdal)	Amisulpride (Solian)
S-Méthadone	Quétiapine (Seroquel)	Aripiprazole (Abilify)

EFFET PHARMACODYNAMIQUE ET «CHANNELOPATHIES»

En plus de leur effet au niveau du système nerveux central, les médicaments psychotropes exercent une action pharmacodynamique sur plusieurs canaux ioniques. Ils bloquent en particulier plusieurs canaux potassiques (I_{Ks} et I_{Kr}) durant les phases 2 et 3 de repolarisation ventriculaire. Il existe, en plus, une étiologie héréditaire du syndrome du QT long, répertorié actuellement en huit phénotypes qui influencent l'activité de différents canaux potassiques et sodiques. Les gènes incriminés pour les trois phénotypes les plus fréquents sont: pour les canaux potassiques le KCNQ1 (anciennement KVLQT1) responsable du *long QT syndrome* (LQT₁ ou phénotype de type 1) et le KCNH2 (codant le LQT₂ ou phénotype de type 2); pour les canaux sodiques, le gène SCN5A est responsable du LQT₃ ou phénotype de type 3.¹⁴ Des mutations sont aussi connues pour les canaux HERG, bloqués par les antidépresseurs tricycliques.¹⁵ Curieusement, les facteurs déclenchant

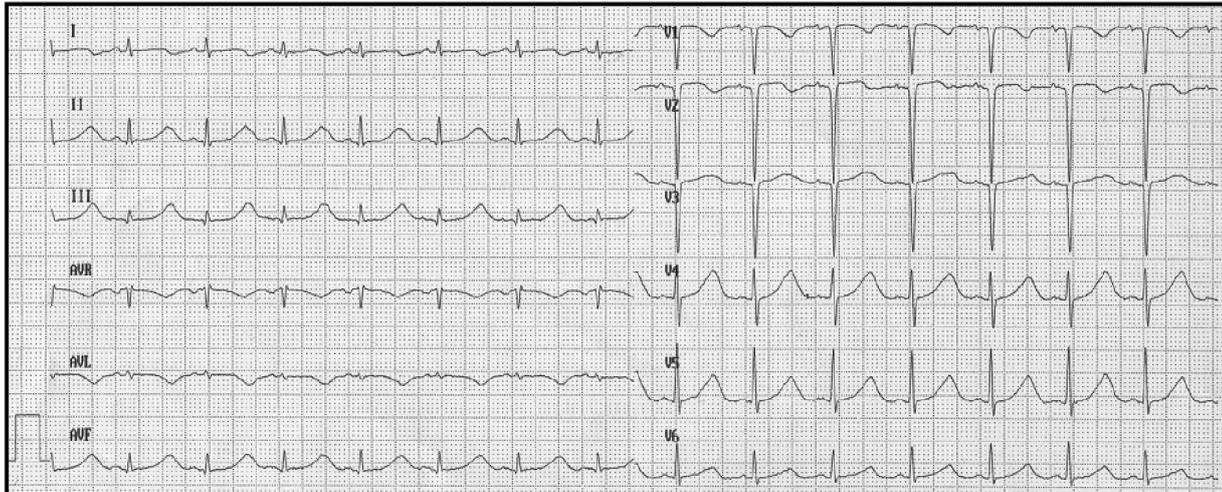


Figure 1. ECG d'une patiente de 42 ans admise en milieu psychiatrique indiquant un prolongement de l'intervalle QT à 480 ms (QTc = 610 ms) sous un traitement d'amitriptyline (Tryptizol ou Saroten)
Avec la permission du Dr J. Sztajzel.

un passage en TdP sont différents pour chaque phénotype (sport, bruit, repos), mais un médicament allongeant l'intervalle QT semble dans tous les cas être un facteur prédisposant.¹⁶ Ces «channelopathies héréditaires» ne sont pas systématiquement identifiables à l'ECG et il n'est pas toujours possible de faire la distinction entre une cause purement héréditaire et une cause médicamenteuse.¹⁷ Par exemple, le sertindole, l'halopéridol, l'amitriptyline et la méthadone induisent un prolongement de l'intervalle QT en bloquant les canaux potassiques HERG.¹⁸ De plus, l'halopéridol, à l'instar des antiarythmiques de classe Ic, tels que le flécaïnide (Tambocor) et le propafénone (Rytmonorm), bloque aussi les canaux sodiques et possède des effets dits *quinidine-like* en retardant le flux de sodium dans la cellule myocardique.¹⁹ Tout médicament allongeant le QT devrait être proscrit chez les patients ayant un syndrome dit du *QT long congénital*.

FACTEURS DE RISQUE

Les situations cliniques à risque, documentées pour favoriser un prolongement de l'intervalle QT et engendrer des TdP, sont la polymédication, les interactions médicamenteuses (aussi bien pharmacodynamiques que pharmacocinétiques, principalement au niveau du CYP3A4), le traitement de maintenance à la méthadone, les troubles électrolytiques comme l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, ainsi que les antécédents cardiovasculaires en général.⁷ Ces facteurs de risque favorisent l'effet pro-arythmogène des psychotropes et des «channelopathies héréditaires» par un prolongement de l'intervalle QT. En revanche, l'âge et le sexe n'ont pas été formellement identifiés comme facteurs de risque indépendants dans ce contexte.¹⁴

ECG EN MILIEU PSYCHIATRIQUE

L'utilité de pratiquer un ECG d'emblée chez les patients psychiatriques reste encore actuellement controversée. Peu

d'études ont été réalisées sur le sujet et les recommandations sont disparates quant à la nécessité de pratiquer des ECG systématiquement lors d'admission en milieu psychiatrique. Les principales modifications électrocardiographiques recherchées lors de prescription de médicaments psychotropes sont essentiellement le prolongement de l'intervalle QT et de l'intervalle PQ (blocs atrioventriculaires de différents degrés), des blocs sino-auriculaires de type Möbitz, des modifications non spécifiques du segment ST, ainsi que des aplatissements ou des inversions de l'onde T.⁶

QUAND FAUT-IL S'INQUIÉTER ?

Les anomalies électrocardiographiques polymorphes, en particulier, le prolongement de l'intervalle QT, sont associées aux médicaments psychotropes et aux abus de substances comme l'alcool ou la cocaïne, très prévalents en milieu psychiatrique.

Les antipsychotiques dit *incisifs*, comme l'halopéridol, constituent la classe de psychotropes qui présente le risque le plus élevé d'anomalies électrocardiographiques, en particulier le prolongement de l'intervalle QT. Par ailleurs, les antidépresseurs de type tétracyclique, tels que la miansérine (Tolvon), la trazodone (Trittico) et la maprotiline (Ludiomil), ainsi que les antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, tels que le citalopram (Seropram) ou la sertraline (Zoloft), ont un risque faible de provoquer un prolongement du QT.

Compte tenu de la prévalence élevée d'anomalies électrocardiographiques et de mort subite sensiblement plus élevée chez les patients psychiatriques que dans la population en général, nous estimons qu'il est indiqué de faire un ECG chez tous les patients admis en milieu psychiatrique. En particulier, nous recommandons de surveiller l'intervalle lors de l'introduction de médicaments psychotropes allongeant le QT et dans les situations cliniques à risque suivantes: cardiopathie sous-jacente, antécédents



cardiovasculaires, troubles électrolytiques (hypokaliémie et hypomagnésémie), polymédication, toxicomanie à la cocaïne, aux amphétamines, abus d'alcool et dans tous les cas, lors d'un traitement de maintenance à la méthadone. La méthadone est actuellement administrée sous forme d'un mélange racémique constitué respectivement à 50% de R- et de S-méthadone. Seule la R-méthadone est pharmacologiquement active et non cardiotoxique.²⁰ L'administration stéréosélective de R-méthadone est en cours d'évaluation et permettra d'éviter l'exposition concomitante de S-méthadone allongeant le QT.

Enfin, rappelons que le prolongement de l'intervalle QT est considéré comme un effet indésirable grave qu'il faut déclarer, même s'il n'y a qu'une suspicion de lien causal avec l'exposition médicamenteuse. La déclaration de pharmacovigilance est particulièrement importante s'il s'agit d'un médicament récemment mis sur le marché ou si cet effet indésirable n'est pas encore documenté. ■

Implications pratiques

- Les patients psychiatriques, en particulier ceux souffrant d'une schizophrénie, ont une espérance de vie réduite et une prévalence de mort subite plus élevée
- L'allongement de l'intervalle QT est la cause la plus fréquente de retrait des médicaments après autorisation de mise sur le marché
- L'allongement du QT induit par les médicaments est un effet indésirable dose-dépendant favorisé par des interactions pharmacodynamiques avec d'autres médicaments prolongeant le QT
- Les facteurs de risque principaux pour allonger l'intervalle QT sont la polymédication, un traitement de méthadone (mélange racémique avec S-méthadone), une hypokaliémie, une hypomagnésémie, des antécédents cardiovasculaires et la présence d'un QT long congénital
- La surveillance de l'intervalle QT lors de l'introduction de médicaments psychotropes connus pour allonger l'intervalle QT et dans les situations cliniques à risque est recommandée

Bibliographie

- 1 Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: A record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36:239-45.
- 2 Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325-9.
- 3 Kelly HG, Fay JE, Laverty SG. Thioridazine Hydrochloride (Mellaril): Its Effect on the Electrocardiogram and a Report of Two Fatalities with Electrocardiographic Abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963;89:546-54.
- 4 Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. 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.
- 5 Shah RR. The significance of QT interval in drug development. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:188-202.
- 6 Girardin F, Sztajzel J. Cardiac adverse reactions associated with psychotropic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:478-81.
- 7 Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: High frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med* 2006;166:1280-7.
- 8 Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52.
- 9 Jusic N, Lader M. Post-mortem antipsychotic drug concentrations and unexplained deaths. *Br J Psychiatry* 1994;165:787-91.
- 10 Silver H, Kogan H, Zlotogorski D. Postural hypotension in chronically medicated schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1990;51:459-62.
- 11 Ray VA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ, 3rd. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987;316:363-9.
- 12 Thapa PB, Gideon P, Fought RL, Ray VA. Psychotropic drugs and risk of recurrent falls in ambulatory nursing home residents. *Am J Epidemiol* 1995;142:202-11.
- 13 Bazett HC. The time relations of the blood-pressure changes after excision of the adrenal glands, with some observations on blood volume changes. *J Physiol* 1920;53:320-39.
- 14 Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
- 15 Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE, Ho WK. Blockade of the HERG human cardiac K(+) channel by the antidepressant drug amitriptyline. *Br J Pharmacol* 2000;129:1474-80.
- 16 Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996;94:1996-2012.
- 17 Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
- 18 Tagliatela M, Castaldo P, Pannaccione A, Giorgio G, Annunziato L. Human ether-a-gogo related gene (HERG) K+ channels as pharmacological targets: Present and future implications. *Biochem Pharmacol* 1998;55:1741-6.
- 19 Ogata N, Narahashi T. Block of sodium channels by psychotropic drugs in single guinea-pig cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1989;97:905-13.
- 20 Eap CB, Crettol S, Rougier JS, et al. Stereoselective block of hERG channel by S-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; en impression.

* à lire

** à lire absolument