

Pharmacovigilance cardiovasculaire des psychotropes:

Prévention et conduite à tenir

Quadiri TIMOUR

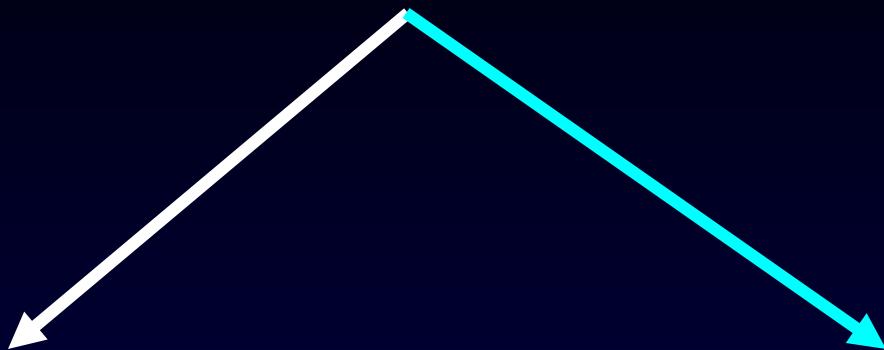
EA 6412 Neurocardiologie: physiopathologie des troubles du rythme cardiaque

Faculté de Médecine Lyon EST – Université Claude Bernard Lyon I

Centre Régionale de pharmacovigilance – Hospices civils de Lyon

Lyon - France

EFFETS CARDIOVASCULAIRES



Communs aux psychotropes :

Tachycardie (anticholinergique)
Hypotension posturale, syncope
(blocage des r. α_1)

(Buckley & Sanders, 2000)

Molécule-dépendants (les plus graves)

Mort subite par
différents mécanismes

Plan de l'exposé

1^{ère} partie: Effets cardiovasculaires communs des psychotropes: hypotension, syncope

2^{ème} partie: Effets cardiotoxiques des différents psychotropes: BZD, amphétamines, Li²⁺....

3^{ème} partie: Mort subite et psychotropes: Neuroleptiques, Antidépresseurs

*** Mortalité.....données de la littérature

*** Expérience du Centre de Pharmacovigilance de Lyon en collaboration avec les psychiatres du Vinatier et de Saint Jean de Dieu

*** Mort subite: causes et mécanismes impliqués:

+ lésions ischémiques myocardiques

+ myocardites

+ troubles électrophysiologiques:

- troubles de dépolarisation

- troubles de repolarisation: intervalle QT

4^{ème} partie: Prévention de l'allongement de l'intervalle QTc chez les patients recevant un traitement neuroleptique

Conclusions

1^{ère} partie:

EFFETS CARDIOVASCULAIRES COMMUNS DES PSYCHOTROPES:

Hypotension posturale et syncope

Les psychotropes interagissent sur de nombreux récepteurs centraux et périphériques tels que les récepteurs:

- r. dopaminergiques;
- r. sérotoninergiques;
- r. histaminergiques
- r. α – adrénnergiques
- r. muscariniques.

Les effets agonistes ou antagonistes exercés par les psychotropes sur ces récepteurs sont à l'origine des effets thérapeutiques. Cependant, les effets n'étant pas spécifiques, des effets indésirables cardiaques peuvent en découler.

I – Hypotension orthostatique

C'est l'effet adverse commun des psychotrope. Elle se définit comme une:

- chute de la PAd > à 20 mmHg (par rapport à la pression habituelle),
- baisse de la PAs < à 90 mmHg *en station debout.*

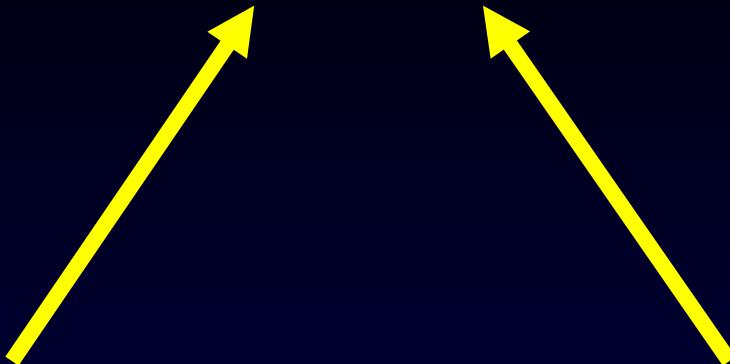
L'hypotension fréquente (75% des cas) mais souvent transitoire (Stanniland and Taylor 2000).

Avec la clozapine (FDA, 2001), 342 patients:

- 19%: vertiges (effet central)
- 9%: hypotension artérielle orthostatique (effet périphérique).

NB: le risque est plus élevé en cas d'association de psychotropes.

II - Syncope

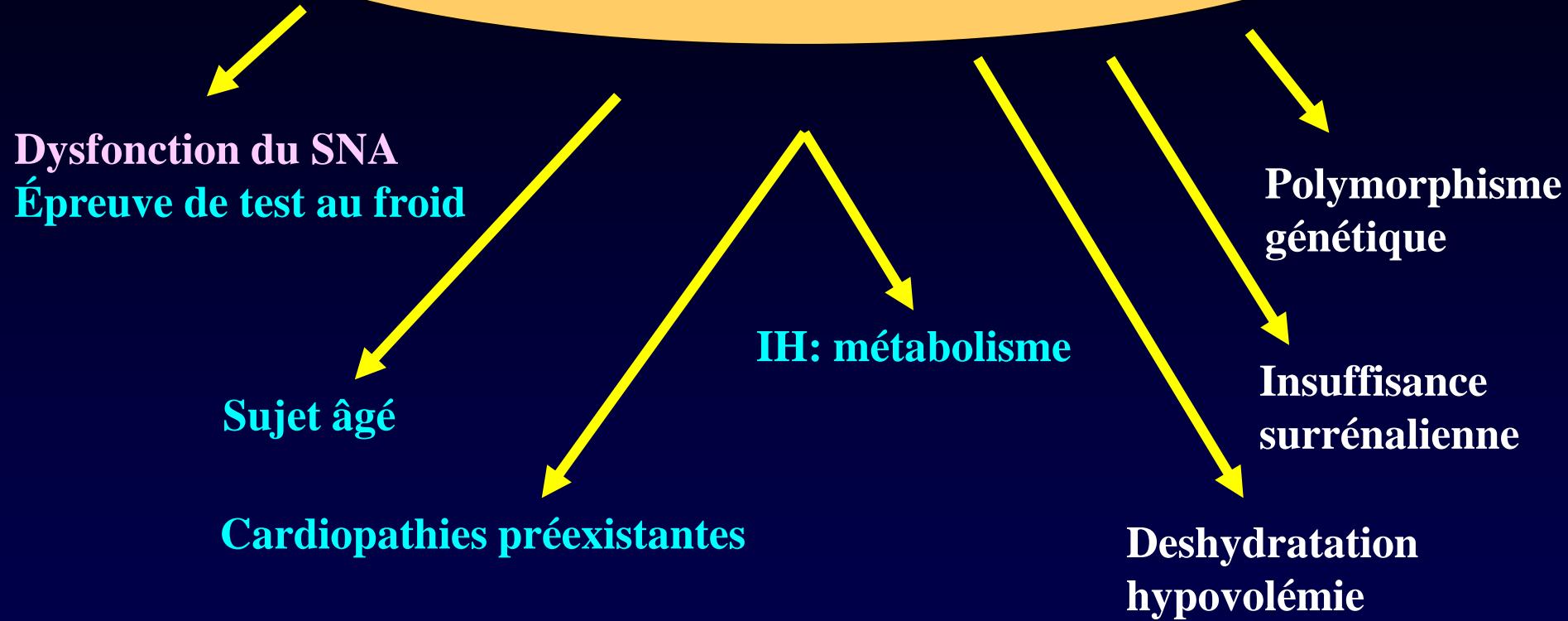


Hypotension posturale peut aboutir à une syncope neurocardiogénique lorsque le SNA devient incapable de provoquer une VC en réponse à l'hypotension orthostatique (Brignole et al., 2001)

Incidence:

- 0.2% olanzapine, risperidone (FDA 1999, 2001)
- 1% quetiapine (FDA 2001)
- 6% clozapine (FDA 2001)

Identification des personnes à risque d'hypotension posturale



NB: une **hypotension orthostatique** ne peut être rattachée à la dysfonction du SNV qu'après avoir écarté des facteurs iatrogènes, comme des diurétiques, des vasodilatateurs, des dérivés nitrés, des antidépresseurs tricycliques ou des phénothiazines, ou encore, dans quelques cas, le rôle propre de l'insuline (qui intervient par une vasodilatation périphérique et par une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'une **hypovolémie**).

CAT chez des personnes à risque de l'hypotension posturale

Eviter l'alcool (VD)

*NB: 20 ml/j augmente
le risque de l'hypotension*

Bas de contention

Réduire effort
(ne pas forcer pendant
la défécation)

Expansion volémique si
nécessaire

Fludrocortisone

Attention à l'hypokaliémie et neuroleptiques
torsadogènes

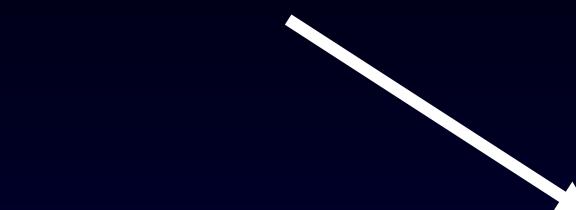
2ème partie: Effets cardiotoxiques des différents psychotropes: BZD, amphétamines, méthadone, Li 2+....

I - PSYCHOLEPTIQUES: BZD, NEUROLEPTIQUES

BENZODIAZEPINES



BZD associées à la *clozapine*:



BZD seules: **Hypotension** et potentialisation de l'effet hypotenseur des anti HTA

- Tachycardie par **inhibition vagale** par la *clozapine* (Cohen et al., 2001).
- Collapsus circulatoire pouvant conduire à l'arrêt cardiaque (**1/3000 de cas**).

NB: Risque élevé au début du traitement (Clardy and Gale, 1995; Tupala et al., 1999)

Bitter R, Demler TL, Opler L. Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective, cross-sectional chart review. J Psychiatr Pract. 2008 Sep;14(5):265-70.

Clardy J, Gale RH. Mortality risk and clozapine. Am J Psychiatry. 1995; 152: 651.

Tupala E, Niskanen L, Tiihonen J. Transient syncope and ECG changes associated with the concurrent administration of clozapine and diazepam. J Clin Psychiatry. 1999;60: 619-20.

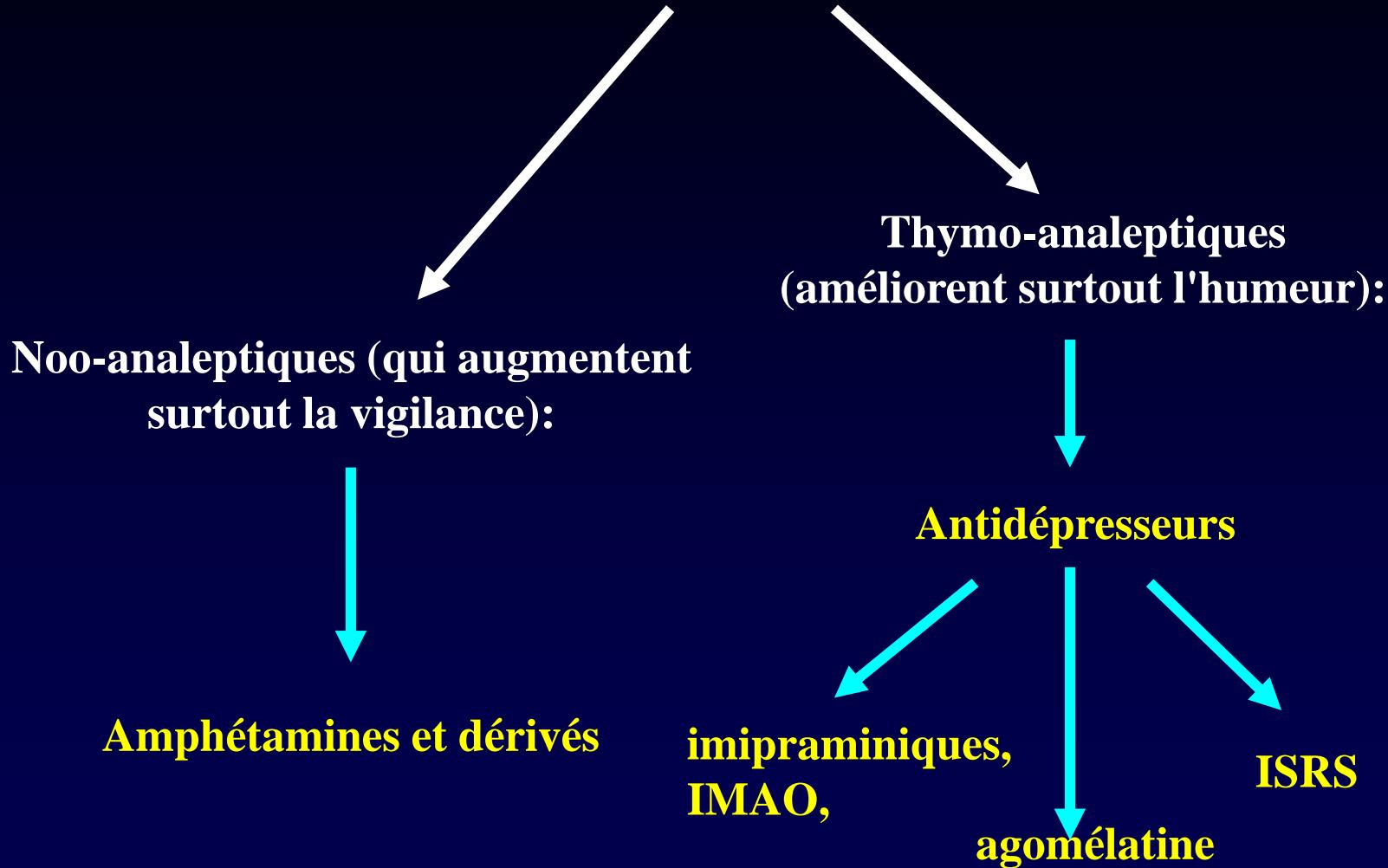
Recommandations en cas d'association clozapine-BZD
(Borentain et al., 2002):

**Arrêt de BZD ou, si impossible,
recherche de dose minimale
efficace de clozapine**

- surveiller la PA
- ECG

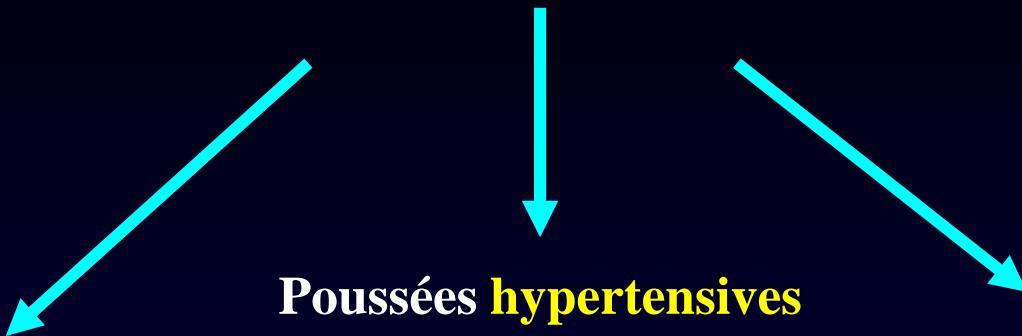
Suivre les concentrations plasmatiques de la clozapine

II - PSYCHOANALEPTIQUES



Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Oct;18(10):1533-40. **Valdoxan® exerce son efficacité antidépressive sans modifier les taux de sérotonine ».**
- Agomélatine: pas d'EI cardiaque signalés à ce jour: Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Oct;18(10):1533-40

Amphétamines



Poussées hypertensives

sibutramine (traitement de l'obésité):

- **IDM (spasmes coronaires)**
- **Fibrillation auriculaire**
- **Tachycardie paroxystique supravent.**

**Arythmies ventriculaires,
Troubles de repolarisation.**

[Yim KM, Ng HW, Chan CK, Yip G, Lau FL.](#) Sibutramine-induced acute myocardial infarction in a young lady. Clin Toxicol (Phila). 2008; 46: 877-9.

[Landau D, Jackson J, Gonzalez G.](#) A case of demand ischemia from phendimetrazine. Cases J. 2008; 1: 105.

[Lai TI, Hwang JJ, Fang CC, Chen WJ.](#) Methylene 3, 4 dioxymethamphetamine-induced acute myocardial infarction. Ann Emerg Med. 2003; 42:759-62.

Ragland AS, Ismail Y, Arsura EL., Myocardial infarction after amphetamine use. Am. Heart J., 125: 247-9, 1993.

Amphétamines: dexamphetamine, méthylphenidate (Concerta® LP)
Troubles de l'attention chez les enfants et les adultes



25 cas de morts subites selon les critères de l'OMS suite à l'utilisation d'amphétamines ou de méthylphenidate (a utiliser avec une extrême prudence). La plupart des victimes étaient des adolescents de moins de 18 ans (Langendijk and Wilde, 2006).

La plupart des arythmies fatales était survenue chez les adolescents souffrant de cardiopathies congénitales (syndrome de QTL, CMH)

NB: accidents similaires à ceux précédemment rapportés avec les autres amines sympathomimétiques comme l'éphedrine, la pseudoéphedrine et la phenylpropanolamine;

Une étude cas-témoins rapporte les données de mortalité entre 1985 et 1996 de 564 cas de mort subite survenant à l'âge de 7 à 19 ans aux USA sous traitement amphétaminique (GI) vs 564 jeunes qui sont morts dans des accidents de la route (GII).

Les auteurs ont recherché la présence d'amphétamine, dextroamphétamine, la méthamphétamine, **méthylphénidate**.

Dans le GI, 10 jeunes avaient été traités par des stimulants, en particulier par le **méthylphénidate**.

En revanche, l'utilisation de stimulants n'a été trouvé que dans seulement deux cas dans le GII dont un traité par du **méthylphénidate**.

Les auteurs qui ont montré une corrélation significative entre l'usage de stimulants et la mort subite, soulignent la responsabilité des stimulants dans la survenue de mort subite inexplicable chez les enfants et les adolescents.

Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, Greenhill L, Cooper T. Sudden death and use of stimulant medications in youths. Am J Psychiatry. 2009 Sep;166(9):992-1001. Epub 2009

Recommandation:

La Société canadienne de pédiatrie, la Société canadienne de cardiologie et l'Académie canadienne de psychiatrie infantile et des adolescents, préconisent chez les enfants qui souffrent des troubles d'attention et d'hyperactivité:

- une anamnèse et un examen physique avant de commencer les médicaments stimulants;
- en mettant l'accent sur l'identification des facteurs de risque de mort subite.
- le dépistage ECG ou et/ou bilan cardiaque spécialisé devient nécessaire si l'examen clinique révèle des signes d'une éventuelle atteinte cardiaque.

Buchhorn R, Müller C, Willaschek C, Norozi K. How to predict the impact of methylphenidate on cardiovascular risk in children with attention deficit disorder: methylphenidate improves autonomic dysfunction in children with ADHD. ISRN Pharmacol. 2012;2012:170935. Epub 2012 Mar 5.

III - PSYCHO-ISOLEPTIQUES : Sels de lithium:

- Myocardites (Talati et al., 2009),
- Bradycardie sévère (Waring; 2007).
- Allongement de l'intervalle QT (van Noord et al., 2009)
- Arythmies: ESV, BBD ou BBG, FV (B. Cruchaudet et al., 2002).

-
B. Cruchaudet, J.C. Eicher, C. Sgro, J.E. Wolf. *Myocardiopathie réversible induite par les médicaments psychotropes. À propos d'un cas, revue de la littérature.* Annales de cardiologie et d'angéiologie. 2002; 51 : 386-390 ;

Talati SN, Aslam AF, Vasavada B. Sinus node dysfunction in association with chronic lithium therapy: a case report and review of literature. Am J Ther. 2009; 16: 274-8.

Waring WS. Delayed cardiotoxicity in chronic lithium poisoning: discrepancy between serum lithium concentrations and clinical status. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007; 100: 353-5.

van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, Kors JA, Newton-Cheh C, Witteman JC, Stricker BH. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. J Clin Psychopharmacol. 2009; 29: 9-15.

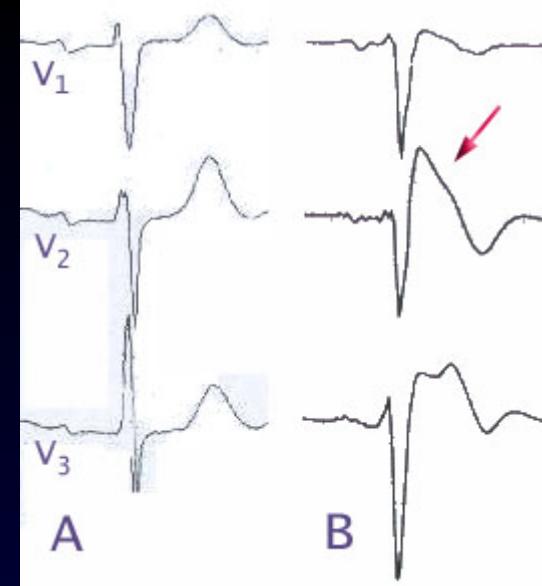
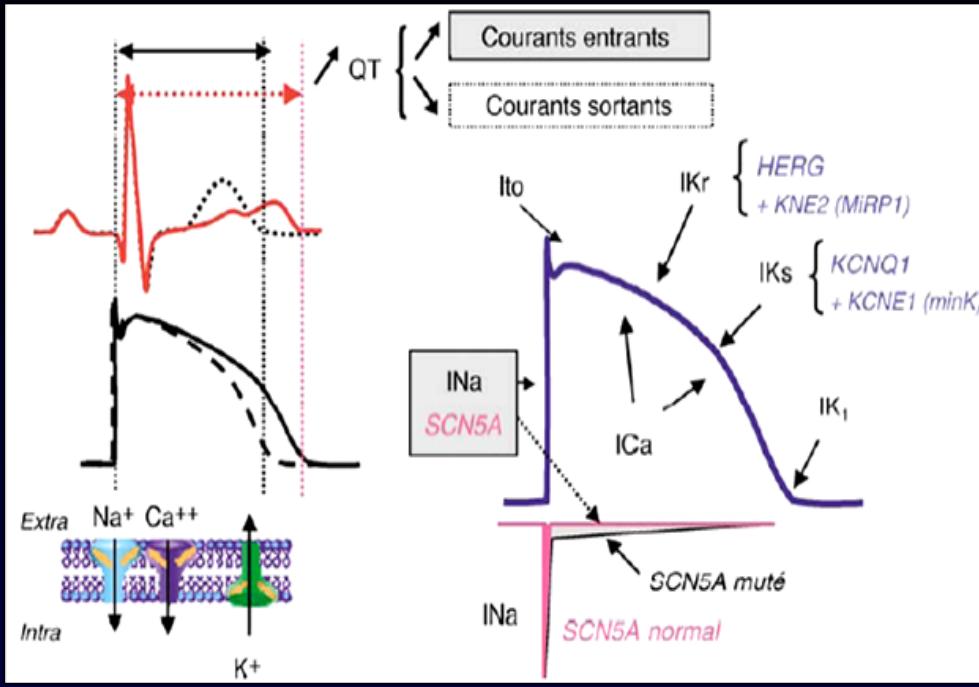
Syndrome de Brugada (Yap et al., 2009).

NB: des cas de syndrome de Brugada ont également été rapportés avec les ADTC et avec la fluoxétine.

ECG de Mme B, âgée de 78 ans, présente un syndrome dépressif sévère depuis environ 25 ans, traité par imipramine (100 à 125 mg/j), amineptine (150 mg/j), lévopromazine (25 mg/j), **lithium** (250 à 500 mg/j), et lorazepam (2,5 mg/j).

Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace.* 2009; 11: 989-94.

B. Cruchaudet a, J.C. Eicher a,*^a, C. Sgro b, J.E. Wolf a. Myocardiopathie réversible induite par les médicaments psychotropes. À propos d'un cas, revue de la littérature. *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* 2002; 51 : 386-390 ;



Syndrome de Brugada (1/1000 chez les Sud Est asiatiques)

Des mutations ont été identifiées dans un gène qui code pour la sous-unité alpha du canal Na^+ (SCN5A) dans 25 % des cas seulement. Ces anomalies génétiques sont responsables d'une réduction de la densité du courant sodique et expliquent l'aggravation des anomalies ECG engendrées par les antiarythmiques bloqueurs des canaux sodiques, et certains psychotropes. DONC ETRE PARTICULIERNEMENT PRUDENT



Électrocardiogramme typique du syndrome, avec bloc de la branche droite et surélévation du segment ST en V₁-V₃ chez un patient récupéré d'une mort subite.

Tableau 1: Liste des psychotropes contre-indiqués en cas de syndrome de Brugada

<u>Psychotropes</u>	
<u>ADTC</u>	<u>Clomipramine (Anafranil)</u>
<u>ADTTC</u>	<u>Maprotiline (Ludiomil)</u>
<u>IRS</u>	<u>Fluoxétine (Prozac)</u>
<u>Neuroleptiques phénothiaziniques</u>	<u>Cyamémazine (Tercian)</u>

Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation. 2005 Feb 8;111(5):659-70. Epub 2005 Jan 17.

3ème partie:

MORT SUBITES ET PSYCHOTROPES:

Neuroleptiques

Antidépresseurs

Mortalité.....données de la littérature

La mortalité globale des patients psychiatriques est :



+ Élevée: 2 à 5 x vs population générale

(Tsuang et al., 1980; Brown, 1997; Harris and Barraclough, 1998,
Newman SC, Bland 1991; Ruschena et al, 1998)

Espérance de vie: 20% + courte

(Newman and Bland, 1991)

+ Élevée chez l’H que chez la F,
chez qui la mortalité augmente
avec l’âge

(Hansen et al., 1997)

Neuroleptiques et antidépresseurs

Allongement de QT: Etudes expérimentale:

- *Neuroleptiques:* haloperidol, thioridazine, pimozide, risperidone, quetiapine, olanzapine;
- *Antidépresseurs:* amitriptyline (Elavil), imipramine (Tofranil), doxepin (Quitaxon),
- *Antidépresseurs ISRS: fluoxetine.*

Tous ces produites dépriment les « *delayed rectifier potassium current (IKr)* » de façon **dose-dépendantes** dans des modèles expérimentaux. L'allongement de QTc étaient > 456ms (Alvarez and Pahissa, 2009).

Alvarez PA, Pahissa J. [Epub ahead of print] QT Alterations in Psychopharmacology: Proven Candidates and Suspects. Curr Drug Saf. 2009 Oct 7.

Sawicke L, Sturla S.. [Potentially lethal cardiac side effects caused by psychiatric drugs]. Vertex. 2008; 19: 387-93

Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. Hum Psychopharmacol. 2008; 23 Suppl 1: 3-14.

Aripiprazole:

Etude FDA: aripiprazole 30 mg/j: 3,7% de cas d'allongement QT > à 30 ms vs 6 ms sous placebo.

(US FDA – Center for drug evaluation and research. Application number 21-436. Medical Review. 12 june 2002: 233 pages).

Dans une autre étude:

- allongement dose-dependante de l'intervalle QT;
- augmentation de la mortalité des patients âgés.

(Aripiprazole: new drug. Just another neuroleptic. Prescribe Int. 2005; 14:163-7).

(

**Table 2: Psychotropic drugs recognized by the Advisory Council of Arizona
to have a real risk of torsades de pointes.**

NC: spécialités non commercialisées en France:

International denomination	Commercial denomination	Therapeutic class
Haloperidol	Haldol®	Anti-psychotic /butyrophénone / schizophrenia, agitation
Thioridazine Retiré	Melleril®	Anti-psychotic / schizophrenia
Mesoridazine	Serentil® NC	Anti-psychotic / schizophrenia
Chlorpromazine	Largactil®	Anti-psychotic/ phénothiazine/ Anti-emetic / schizophrenia/ nausea

Table 3: Psychotropic drugs implicated in the prolongation of the QT interval and in the genesis of torsades de pointes, but with a lack of sufficient evidence.

International denomination	Commercial denomination	Therapeutic class
Clozapine	Léponex®	Anti-psychotic / schizophrenia
Escitalopram	Seroplex®	Anti-depressant ISSR/ Major depression/ Anxiety disorders
Paliperidone	Xeplion®	Antipsychotic, atypical / Schizophrenia
Quetiapine	Xeroquel®	Anti-psychotic / schizophrenia
Risperidone	Risperdal®	Anti-psychotic / schizophrenia
Sertindole	Serdolect® NC	Antipsychotic, atypical / Anxiety, Schizophrenia
Venlafaxine	Effexor®	Anti-depressant ISSR/ depression
Ziprasidone NC	Geodon®	Anti-psychotic / schizophrenia

Table 4: Psychotropic drugs, which in some studies, were weakly associated with QT interval prolongation and / or torsades de pointes. However, the risk of torsades de pointes is low when used at recommended doses and / or in patients without risk factors (eg, bradycardia, electrolyte disturbances and congenital long QT syndrome, in association with inhibitors of CYP 450 responsible for the metabolism of psychotropic drugs concerned).

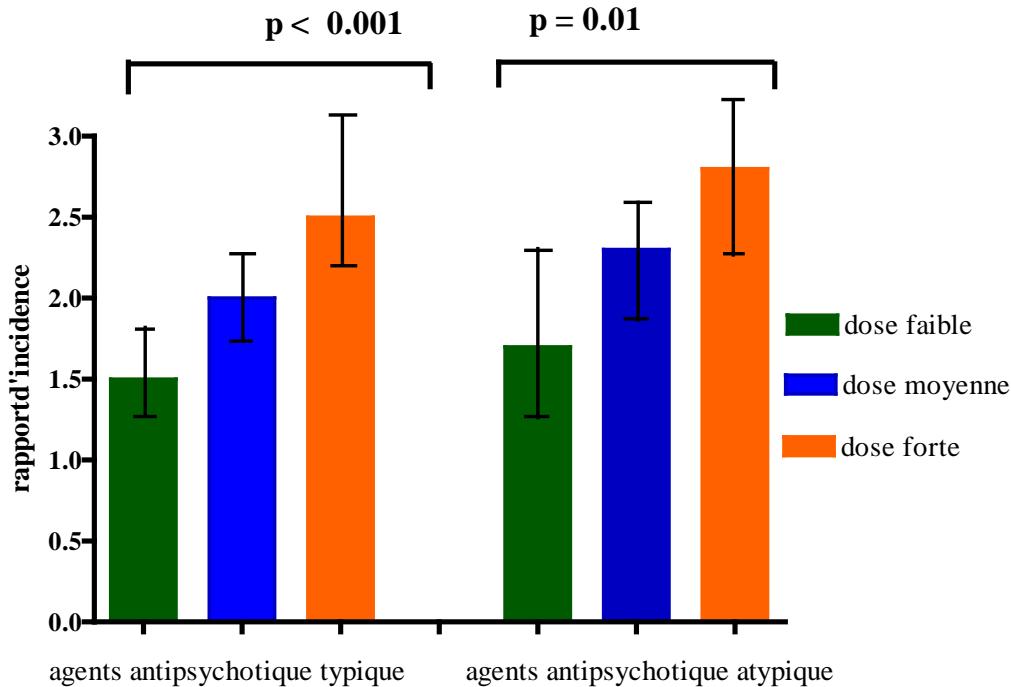
International denomination	Commercial denomination	Therapeutic class
Amitriptyline	Elavil®	ADTC/ depression
Citalopram	Citalopram®	ISSR / depression
Clomipramine	Anafranil®	ADTC/ depression
Doxepin	Quitaxon®	ADTC/ depression
Fluoxetine	Prozac®	ISSR / depression
Imipramine	Tofranil®	ADTC/ depression
Paroxetine	Deroxat®	ISSR / depression
Sertraline	Zoloft®	ISSR / depression
Trimipramine	Surmontil®	ADTC/ depression

		Risque élevé
Haloperidol (Haldol®)	Thioridazine(Mellaril®)	Chlorpromazine (Largactil®)
		Risque Moyen
Clozapine (Loponex®)	Quétiapine(Xeroquel®)	Rispéridone(Risperdal®)
Escitalopram (Seroplex®)ISSR	Paliperidone(Xeplion®)	Venlafaxine(Effexor®)
		Faible risque
Amitriptyline (Elavil®)	Doxepin(Quitaxon®)	Citalopram(Seropram®)
Fluoxetine (Prozac®)	Paroxetine(Deroxat®)	Trimipramine (Surmontil®)
Clomipramine (Anafranil®)	Imipramine (Norfranil®)	Sertaline(Zoloft®)

Tableau 1 : Classification des médicaments selon leur potentiel torsadogène par Arizona Center for Education and Research on Therapeutics

NB : la classification de l'Arizona n'inclut pas tous les psychotropes à risque d'allonger l'intervalle QT et de provoquer des torsades de pointes. C'est le cas, par exemple, de la pimozide (Orap®).

Il est donc nécessaire d'être particulièrement prudent et d'évaluer ce risque pour un médicament ne figurant pas sur cette liste. De plus, nous avons modifié le tableau en y mentionnant les dénominations commerciales sous lesquelles les produits sont commercialisés en France.



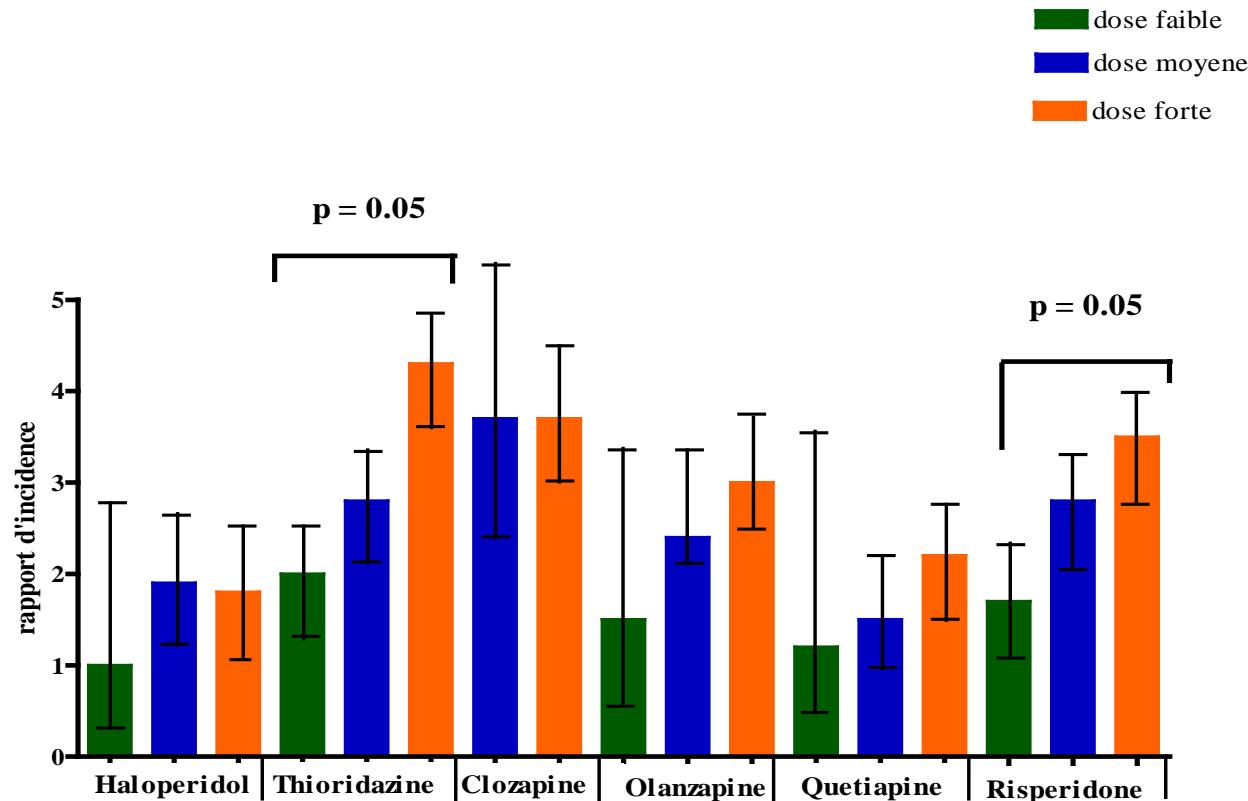
No. of Deaths: 46 104 105
 No. of Person-Years: 21.438 33.670 31.626 22 108 93
 10.435 41.513 27.641

Adjusted incidence- rate ratios for sudden cardiac death among current of antipsychotic drugs, according to type of drug and dose.

Doses are shown as chlorpromazine equivalents: low dose <100mg; moderate dose, 100 to 299mg; high dose, 300mg or more. The reference category is nonusers of antipsychotic drugs. P values are for a dose – response relationship. I bars indicate 95% confidence intervals.

Price LH. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med. 2009; 360: 2137•

Wayne A. Ray, Ph.D., Cecilia P. Chung, M.D., M.P.H., Katherine T. Murray, M.D.,
 Kathi Hall, B.S., and C. Michael Stein, M.B., Ch.B. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. N Engl J Med 2009; 3: 225-235



No. of Deaths: 3 23 32 20 28 17 0 3 16 4 40 31 3 15 22 15 46 24
 No. of Person-years: 1342 7014 13372 6238 7254 2223 63 593 3999 1640 15395 10222 2433 7983 6939 5894 12950 5745

Adjusted incidence-rate ratios for sudden cardiac death among current users of six frequently prescribed antipsychotic drugs, according to dose.

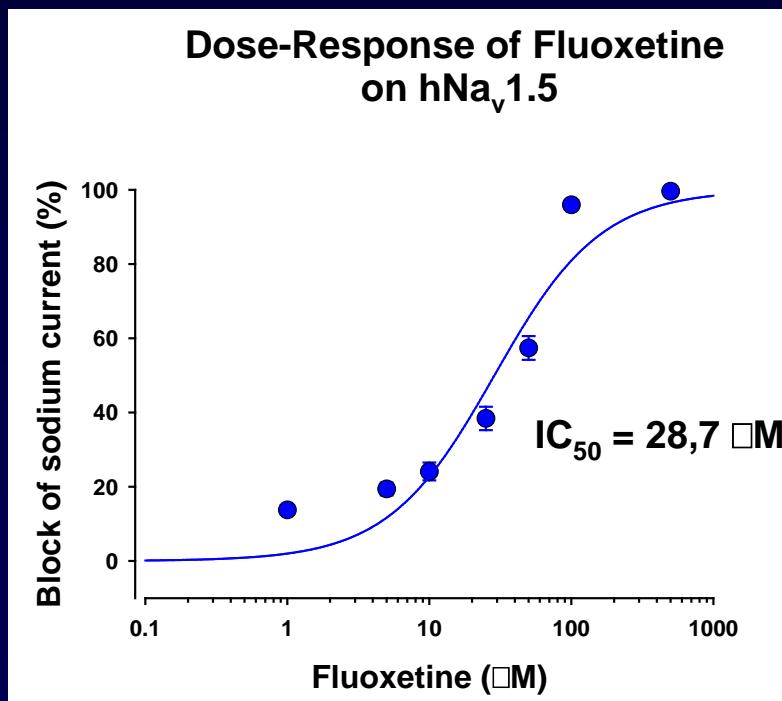
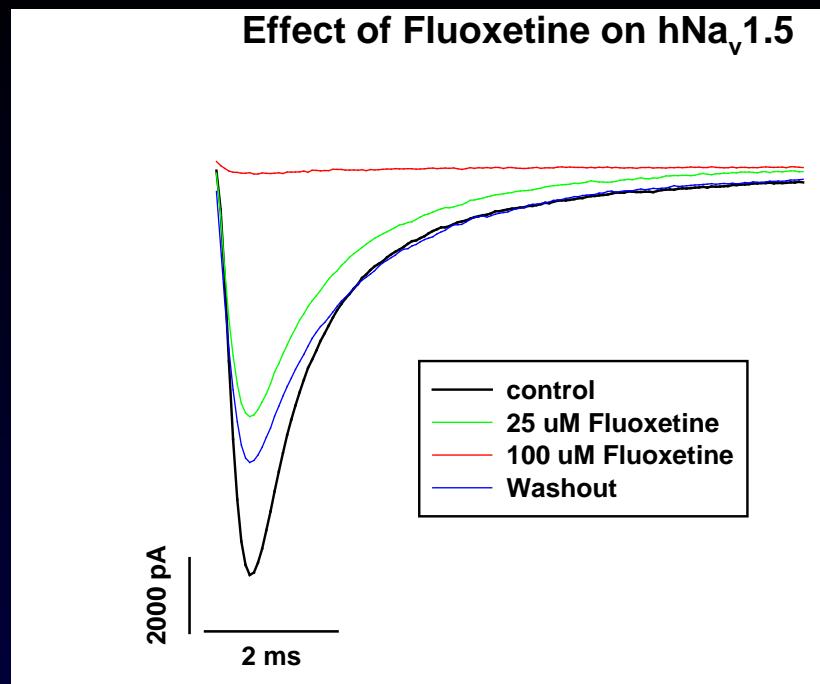
Doses are shown as chlorpromazine equivalents: low dose <100mg; moderate dose, 100 to 299 mg; high dose, 300 mg or more. The reference category is nonusers of antipsychotic drugs. P values are for a dose – response relationship. I bars indicate 95% confidence intervals.

Price LH. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med. 2009; 360: 2137.

Wayne A. Ray, Ph.D., Cecilia P. Chung, M.D., M.P.H., Katherine T. Murray, M.D.,
 Kathi Hall, B.S., and C. Michael Stein, M.B., Ch.B. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. N Engl J Med 2009; 3: 225-235

Neuroleptiques et antidépresseurs

Blocage de l'entrée cellulaires des ions Na⁺: Etude expérimentale



- Expérience du Centre de Pharmacovigilance de Lyon
en collaboration avec

les Psychiatres du Centre Hospitalier le Vinatier (Bron) et
de Saint Jean de Dieu (Lyon)

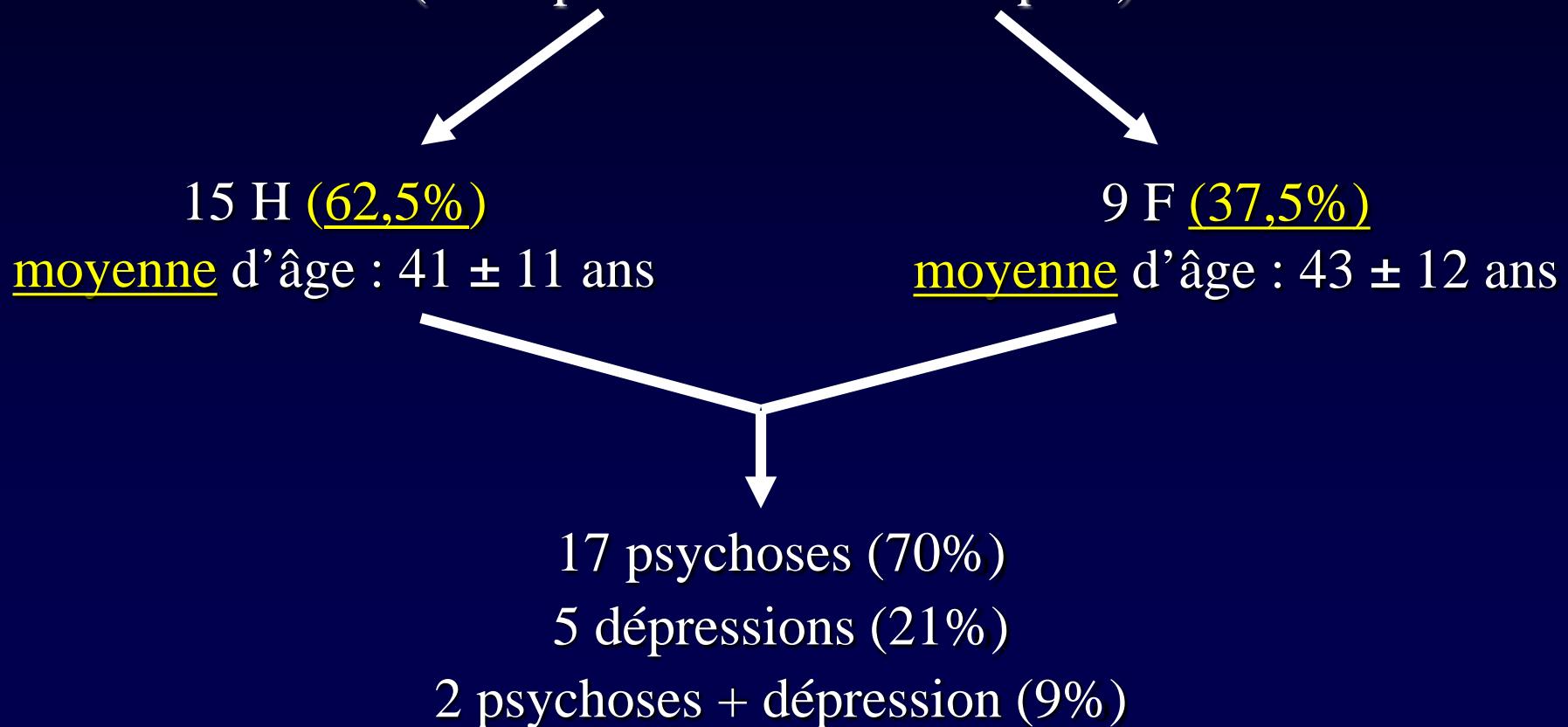
Frassati et al., 2004.

Frassati D, Tabib A, Lachaux B, Giloux N, Daléry J, Vittori F, Charvet D, Barel C, Bui-Xuan B, Mégard R, Jenoudet LP, Descotes J, Vial T, Timour Q. Hidden cardiac lesions and psychotropic drugs as a possible cause of sudden death in psychiatric patients: a report of 14 cases and review of the literature. ; Can J Psychiatry. 2004; 49: 100-5.

MORT SUBITE ET PSYCHOTROPES (suite)

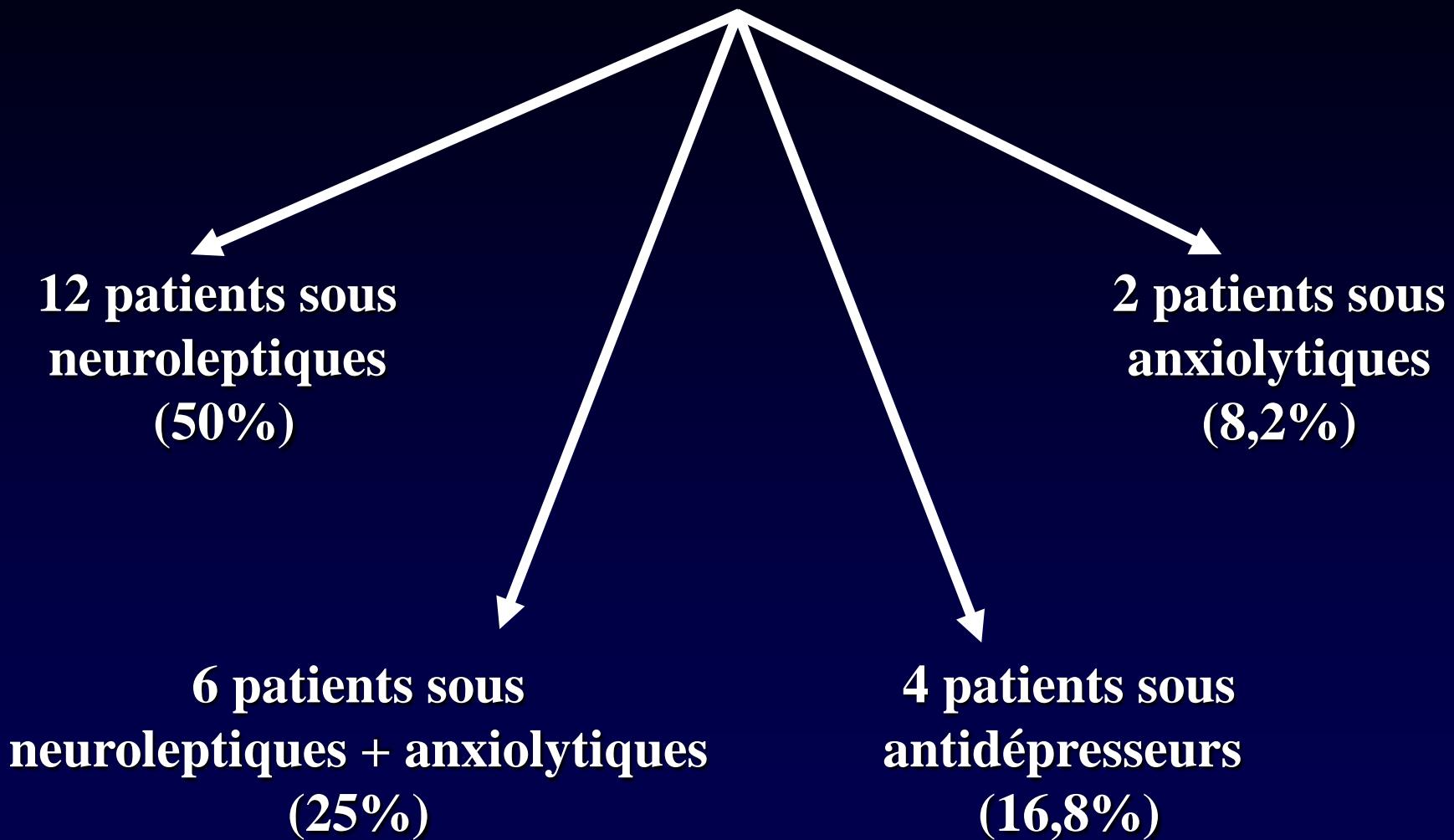
(Frassati et al., 2004)

De 1980 à 1999, **24 cas de mort subite**
(1000 patients traités/an/hôpital)



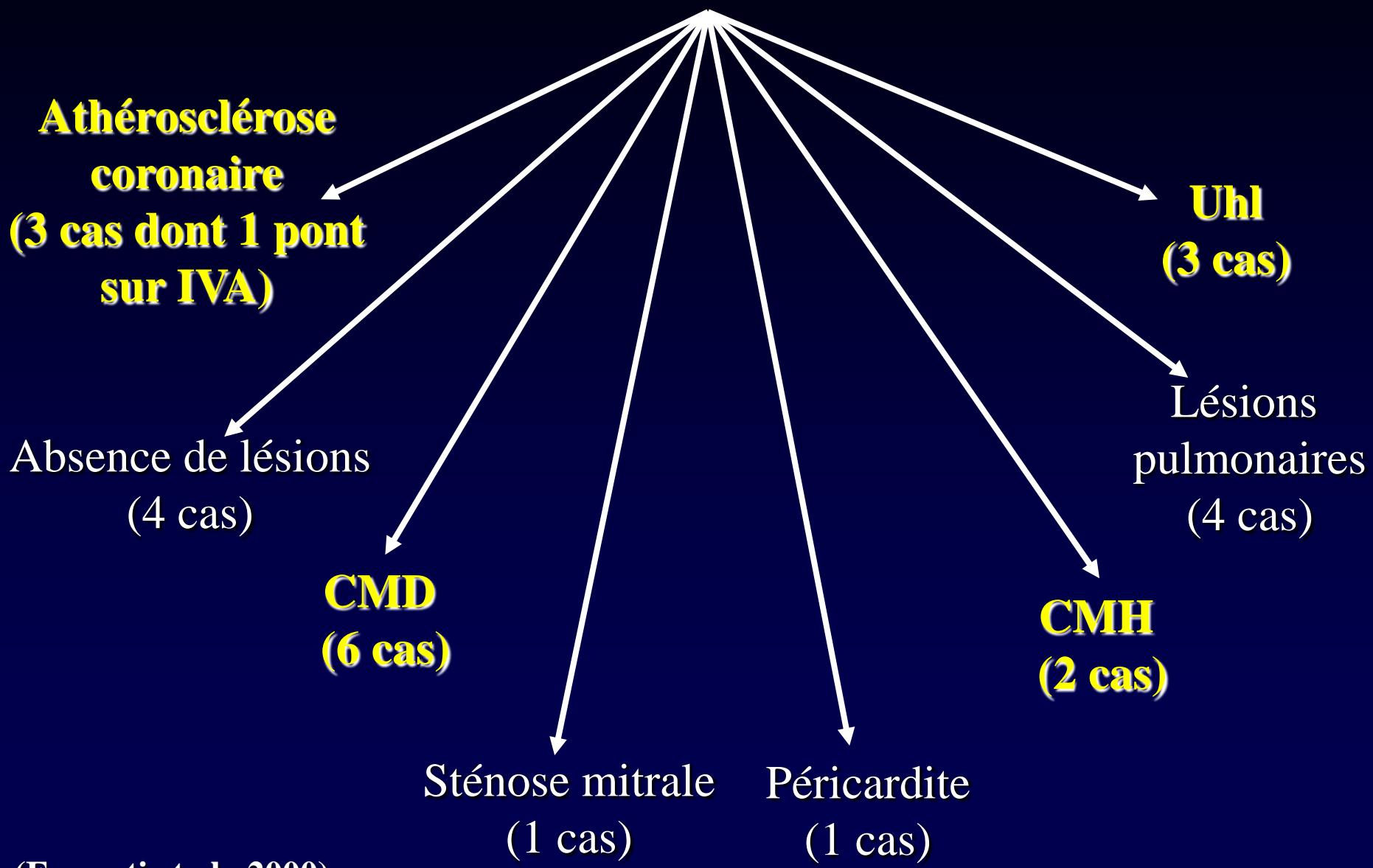
MORT SUBITE ET PSYCHOTROPES (suite)

Traitement était

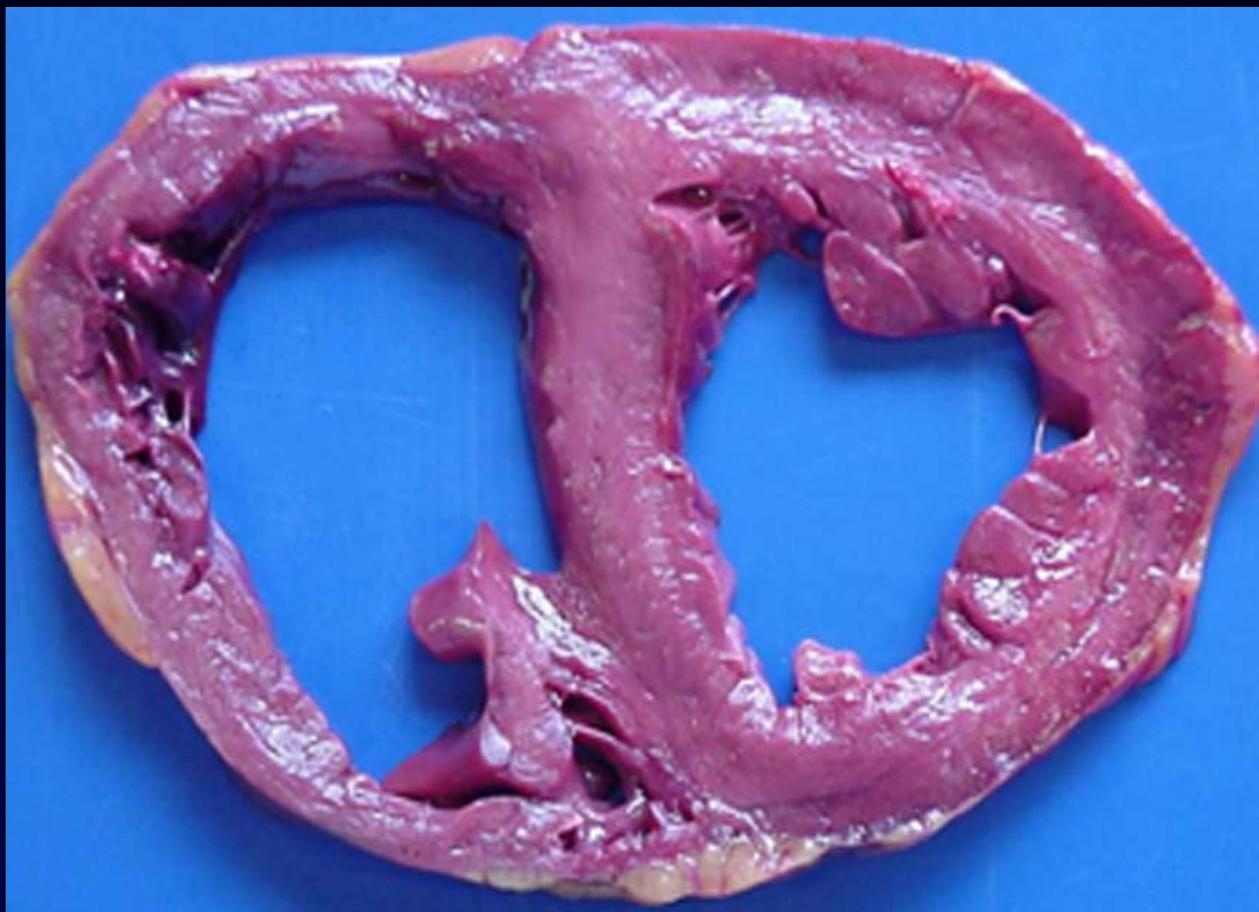


L'autopsie des 24 cas révèle

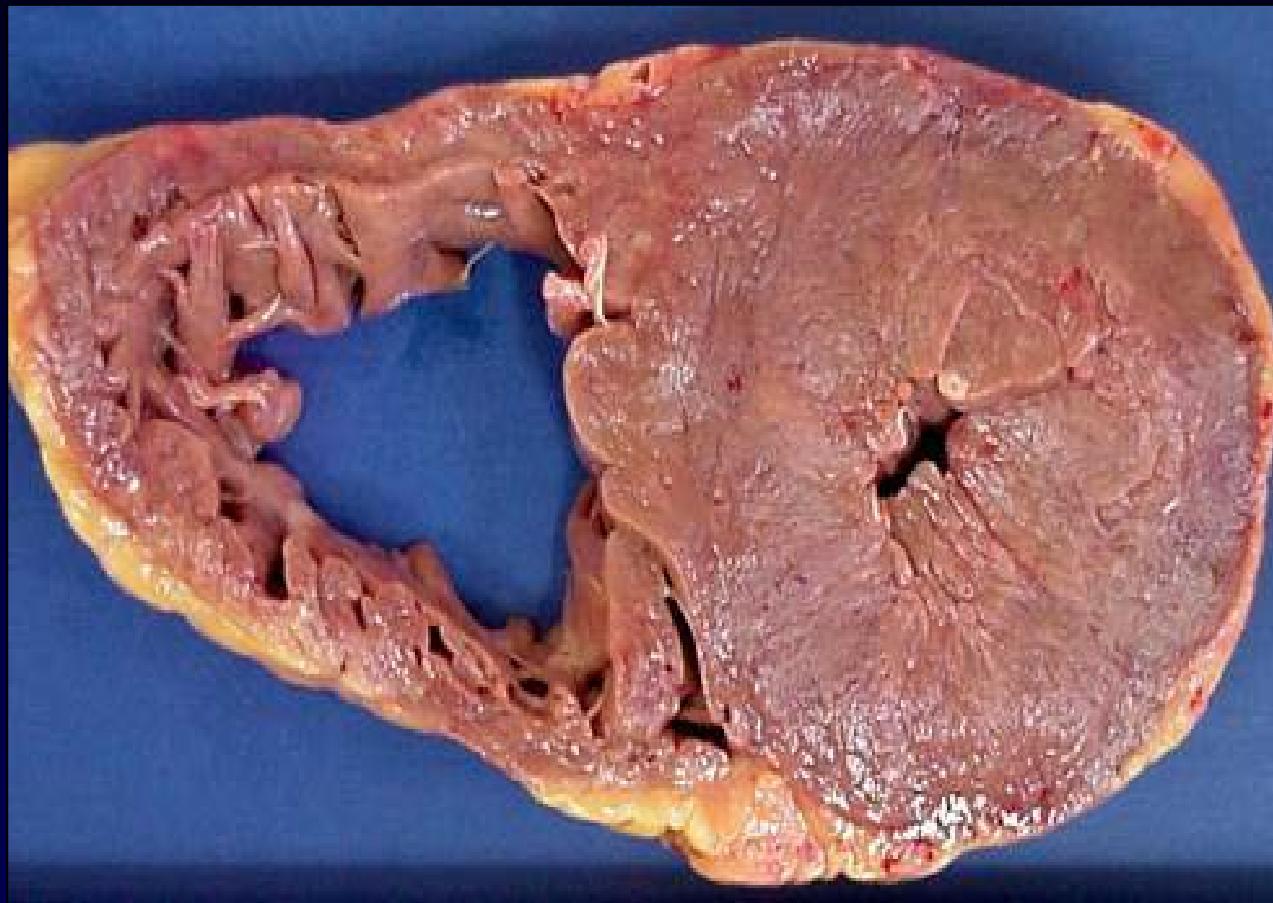
A. TABIB, L. FANTON, D. MALICIER: IML



Dilatation des 2 cavités ventriculaires



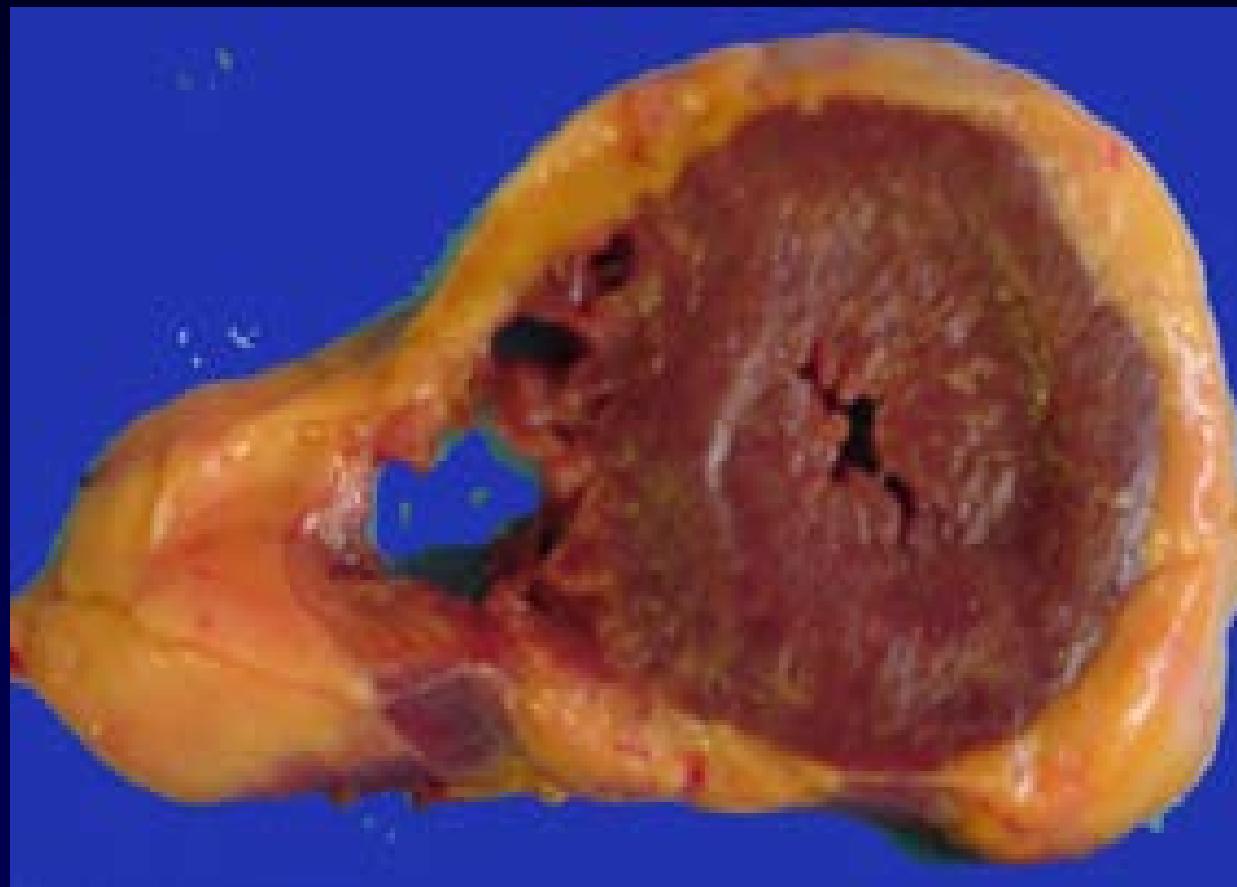
HVG



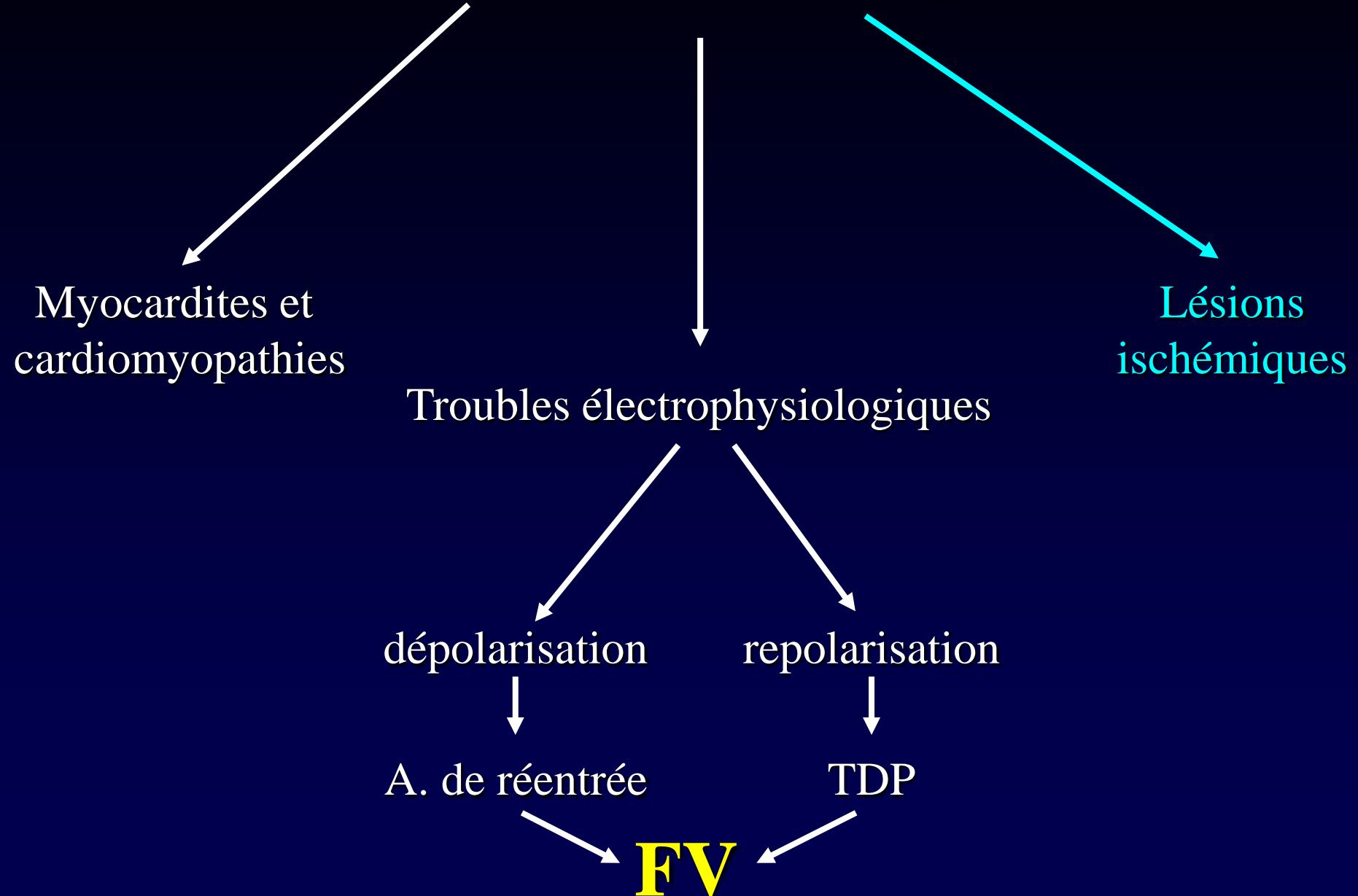
Pont myocrdique sur IVA



Cardiopathie Arythmogène du VD



*** MECANISMES IMPLIQUES



I - LESIONS ISCHEMIQUES



Infarctus du myocarde



Thrombogénèse ou
spasme coronaire



↑ du risque d'IDM *serait x 17* chez les femmes traitées par un psychotrope [Thorogood M, Cowen P, Mann J, Murphy M, Vessey M. Fatal myocardial infarction and use of psychotropic drugs in young women. Lancet. 1992; 340: 1067-8.](#)

Prévention: connaître:

- Antécédents d'ischémie du myocarde
- Altérations électriques à l'ECG
- Médicaments susceptibles de provoquer une thrombose ou spasme

II - MYOCARDITES ET CARDIOMYOPATHIES

CLOZAPINE

(Kilian et al., 1999)

Étude australienne portant sur 8000 patients de 1993 à 1999



23 cas (20 H, 3 F ; âge moyen : 36 ± 9 ans)

18 cas de myocardite



5 décès (3 morts subites, 2 après IC). Toutes dans les 3 premières semaines de trait.

5 cas de cardiomyopathie



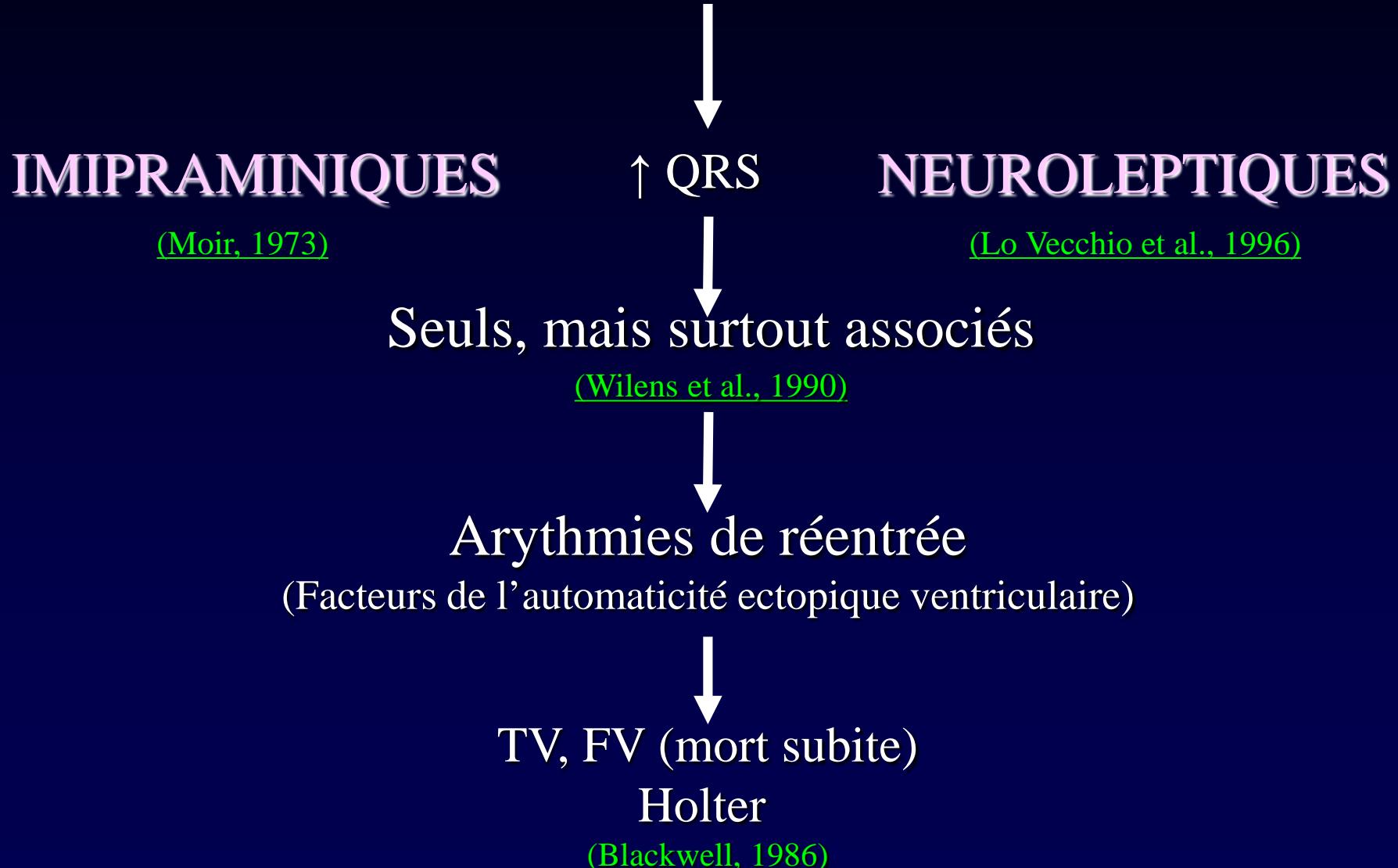
dont 1 décès, au 36^{ème} mois de trait.

III - ALTERATIONS ELECTROPHYSIOLOGIQUES:

A – TROUBLES DE DEPOLARISATION: élargissement des complexes QRS;

B – TROUBLES DE REPOLARISATION: allongement de l'intervalle QT

A - TROUBLES DE DÉPOLARISATION: PSYCHOTROPES RESPONSABLES



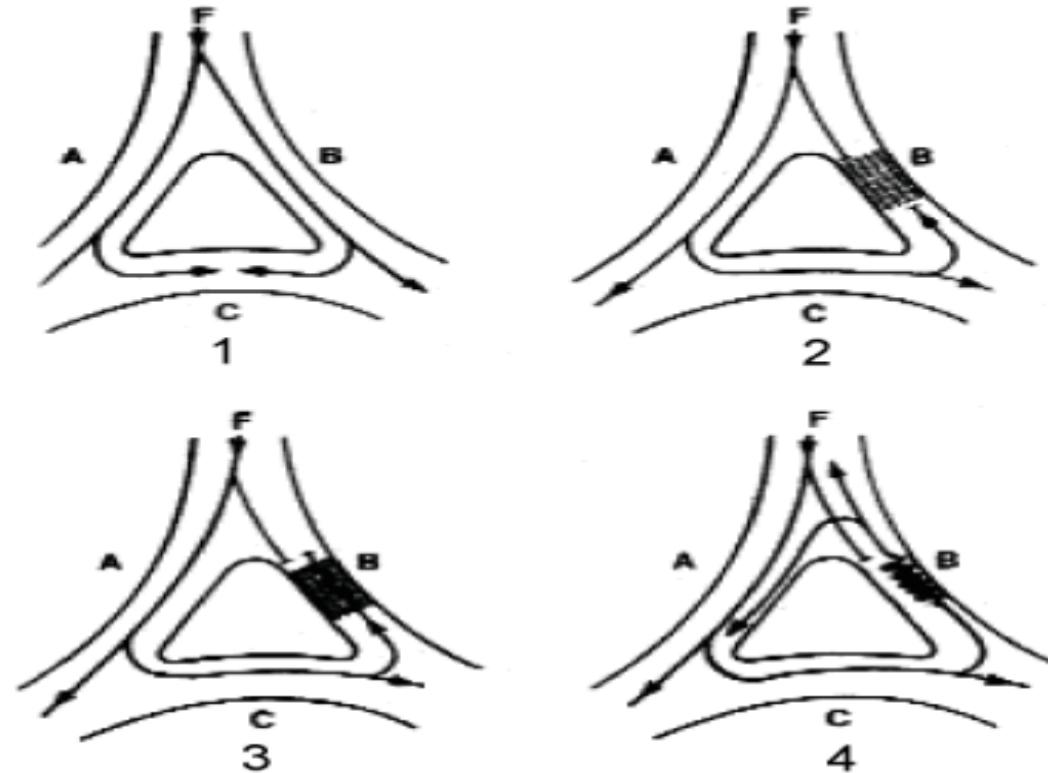


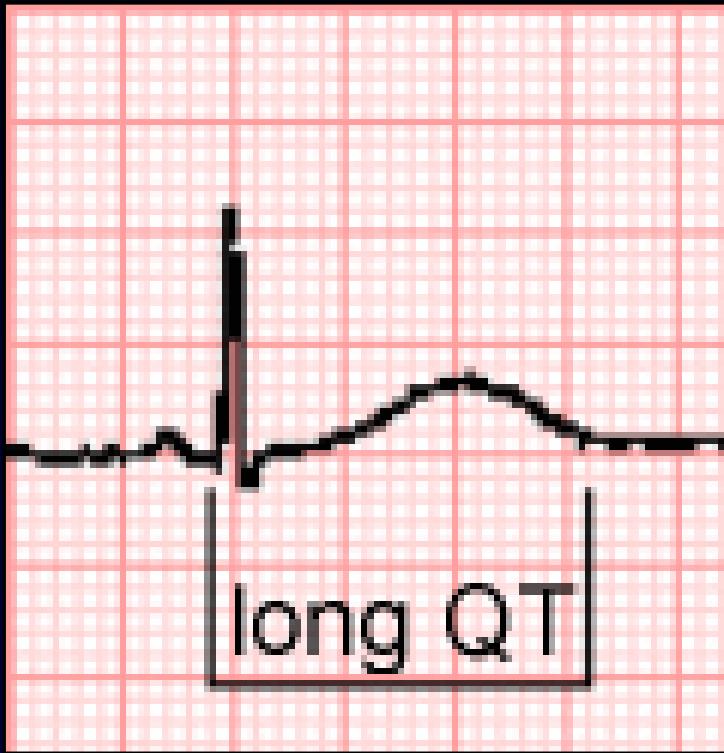
Figure 2. Phénomène de réentrée par mouvement circulaire

Schéma 1 : conduction normale. L'impulsion arrivant en F emprunte les deux voies A et B, pénètre dans C et meurt au point de collision. Schéma 2 : bloc bidirectionnel. Il existe un bloc bidirectionnel en B. L'impulsion venant de F est bloquée en direction antérograde, se propage normalement en A et C, mais est également bloquée dans le sens rétrograde en B.

Schéma 3 : bloc unidirectionnel. Si le bloc est unidirectionnel en B, l'impulsion venant de F y est toujours bloquée en antérograde mais le cheminement rétrograde est possible à partir de C. Si le temps mis par l'influx pour parcourir A+B+C est inférieur à la période réfractaire de F, le circuit ne peut être bouclé.

Schéma 4 : réentrée. Si la conduction rétrograde en B est suffisamment ralentie pour que l'impulsion qui en émerge trouve les cellules sorties de leur période réfractaire, une nouvelle activation de F est possible définissant la réentrée. Celle-ci peut se répéter si A est à nouveau excitable, réalisant alors un mouvement circulaire autoentretenu.

B: TROUBLES DE REPOLARISATION: PSYCHOTROPES RESPONSABLES



NEUROLEPTIQUES

(Kitayama et al., 1999; Warner et al., 1996)

ISRS (1): même chez l'enfant dont la mère était traitée durant sa grossesse (2).

Parmi 5 million de patients, la ½ de ceux qui ont développés un allongement de QT, était traitée par un antidépresseurs (3)

1

1 - Rajamani S, Eckhardt LL, Valdivia CR, Klemens CA, Gillman BM, Anderson CL, Holzem KM, Delisle BP, Anson BD, Makielis JC, January CT. Drug-induced long QT syndrome: hERG K⁺ channel block and disruption of protein trafficking by fluoxetine and norfluoxetine. Br J Pharmacol. 2006; 149: 457-9

2 - Dubnov G, Fogelman R, Merlob P. Prolonged QT interval in an infant of a fluoxetine treated mother. Arch Dis Child. 2005 ; 90: 972-3.

3 - Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, Usdin Yasuda S, Dans PE, Wright A, Califff RM, Woosley RL, Schulman KA. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. Am J Med. 2003; 114: 135-41.

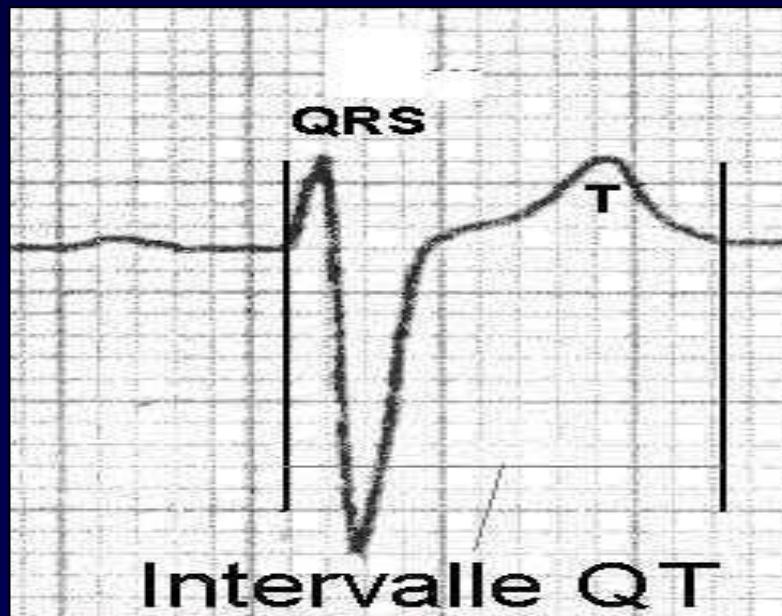
INTERVALLE QT

Intervalle QT = temps de systole ventriculaire, qui va du début de l'excitation des ventricules jusqu'à la fin de leur relaxation.

Le " QTm " (m pour mesuré) se mesure du début du complexe QRS à la fin de l'onde T

QT varie avec la fréquence cardiaque

QT normal si le QTm ne varie pas de plus de 10% par rapport au QTc.



Selon Bazett:

$$QTc = QTm / \sqrt{RR} \text{ (en sec)}$$

$$QTc < 0.44 \text{ à } 0.46 \text{ sec}$$

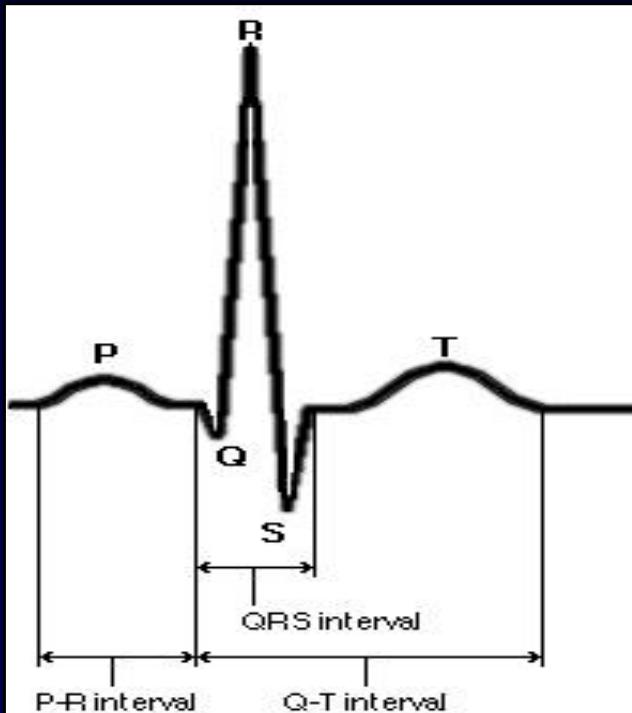
NB: RR = 60/Fréquence cardiaque

Exemple 1:

Intervalle QTm = 350ms

Intervalle RR= 600 ms, soit 0,6 s: $\sqrt{0,6} = 0,774$

$$QTc = 350 / 0,774 = 452 \text{ ms}$$



Exemple 2:

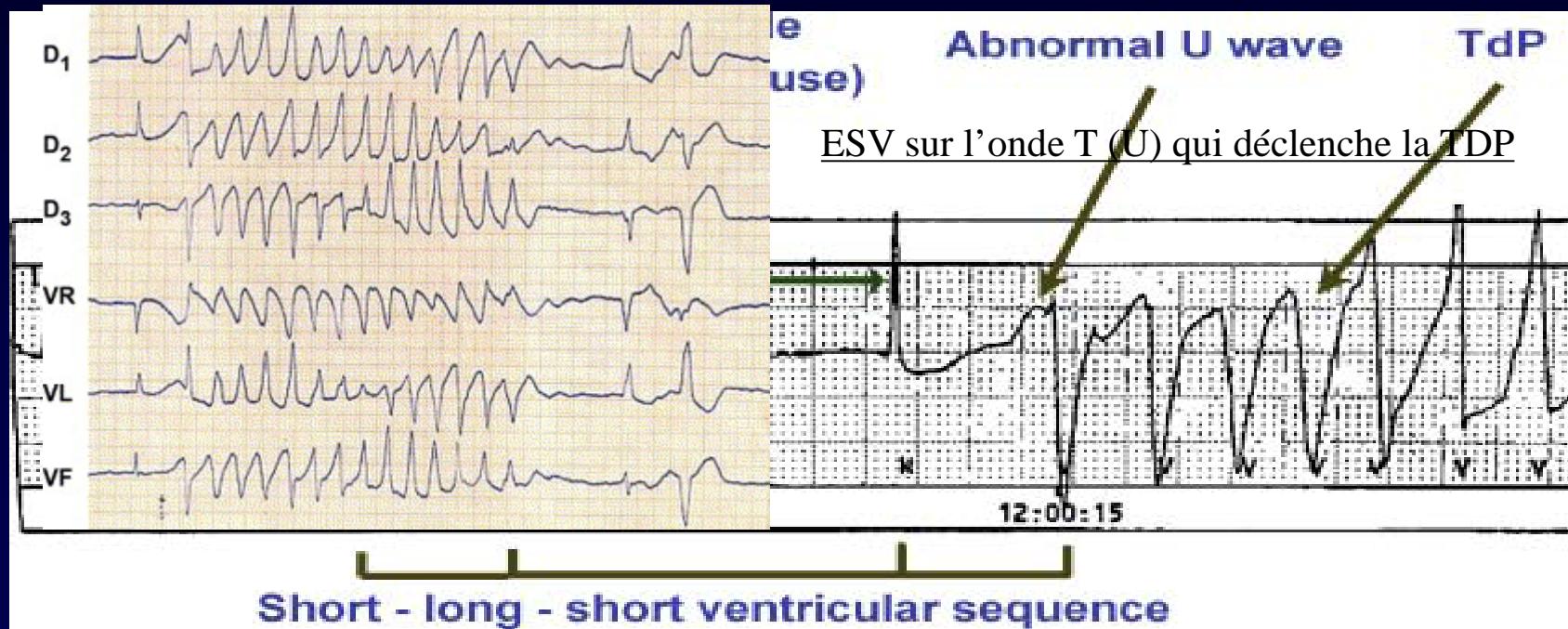
Intervalle QTm = 710 ms

Intervalle RR= 1200 ms, soit 1,2 s: $\sqrt{1,2} = 1,095$

$$QTc = 710 / 1,095 = 648 \text{ ms}$$

Risque de TDP

Il s'agit d'une **tachyarythmie ventriculaire polymorphe**, rarement **asymptomatique**, pouvant se manifester chez un patient par des **étourdissements**, **des palpitations**, **une syncope ou des convulsions**. Si elles durent, les **TDP** peuvent évoluer vers une **fibrillation ventriculaire et mort subite**. Sur l'ECG, les TDP se présentent comme une **torsion** continue du complexe QRS autour de la ligne isoélectrique.

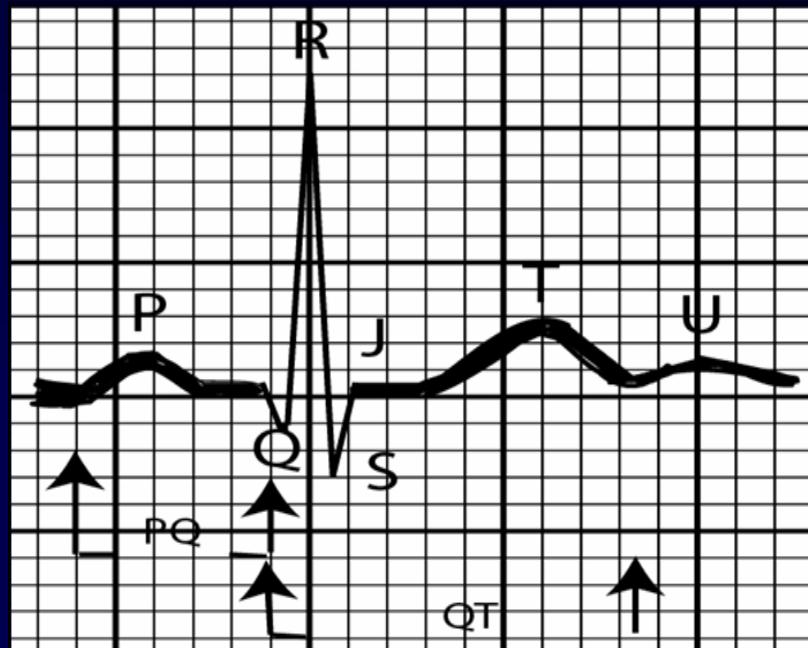


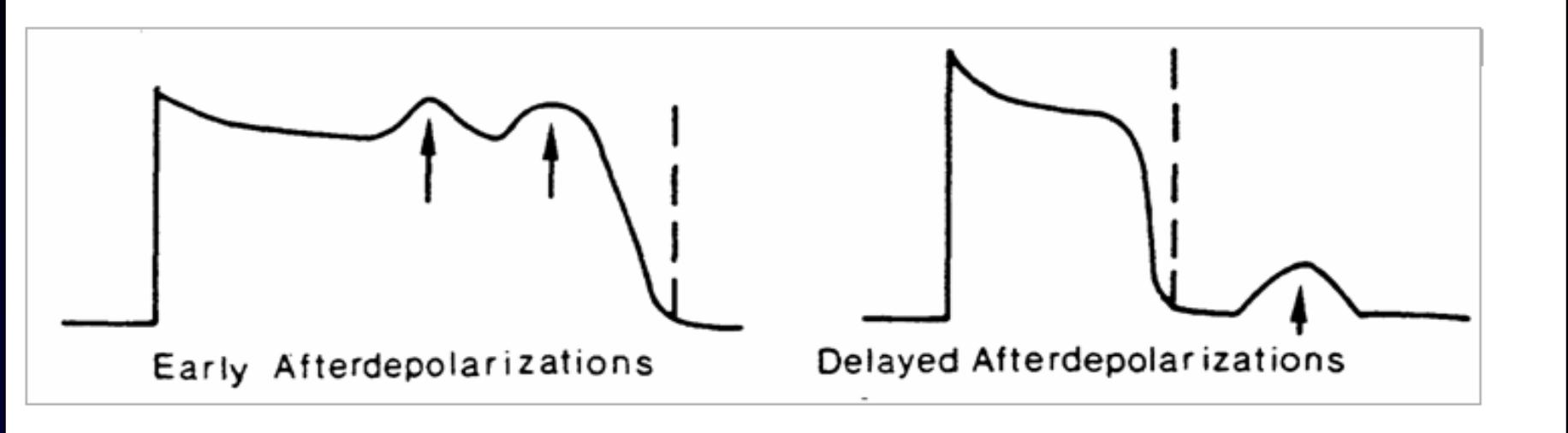
Tout **médicament capable de s'opposer à la sortie du K⁺** des cardiocytes ventriculaires est :

- 1 - susceptible **d'allonger l'intervalle QT**,
- 2 - **potentiellement torsadogène**: c'est le cas d'un grand nombre de psychotropes essentiellement de **neuroleptiques**

NB: Avant la mise en œuvre d'un traitement neuroleptique, il est recommandé de pratiquer un ECG et un ionogramme sanguin.

ECG normal





Early After-depolarization ou post-potentiels dépolarisants précoces

Survient quand le potentiel est allongé, par exemple avec les neuroleptiques, les antidépresseurs et la méthadone
(FDA alert sept 2007)

Delayed After-depolarization ou post-potentiels dépolarisants tardifs

Survient sur la pente de ddl , par exemple avec les digitaliques, une consommation excessive de café

Autres mécanismes de survenue des TDP:

Persistante des courants Na^+ (canal $\text{Na}_v1.5$): LQT3

Persistante des courants Ca^{2+} ($\text{Ca}_v1.2$): LQT8, Associée à de l'autisme

	Chromosome	Gène	Protéine	Phénotype
LQT1 Décès lors de la natation	11	KCNQ1	Canal K+ KvLQT1	Romano-Ward & Jervell
LQT2 Mort subite par stimuli sonores	7	HERG	Canal K+ Herg	Romano-Ward
LQT3	3	SCN5A	Canal Na+ cardiaque	Romano-Ward
LQT4 Mort subite lors de l'effort	4	?	?	Romano-Ward
LQT5	21	KCNE1	régulateur MinK ou IsK	Romano-Ward & Jervell
LQT6 ?	21	KCNE2	régulateur MiRP1	QT long acquis
LQT8 ?	21	CACNA1C	?	Syndrome de Timothy

NB: le syndrome de Timothy associe à l'allongement de l'intervalle QT, une syndactylie des doigts et des orteils, d'une racine du nez aplatie, d'oreilles implantées bas, d'une petite mâchoire supérieure, d'une lèvre supérieure fine et de signes d'autisme. 20 cas identifiés dans le monde. Mortalité avant l'âge de 3 ans

*****Prévention de l'allongement de l'intervalle QTc chez les patients recevant un traitement neuroleptique**

NB: L'évaluation du B/R d'un médicament allongeant l'intervalle QT/QTc tiendra compte de la morbi-mortalité associées à la maladie ou à l'affection non traitée.

Q. Timour¹, N. Giloux², Ph. Chevalier³, B. Bui-Xuan⁴

1 - Pharmacologie Médicale, UFR, Faculté de Médecine Lyon Grange Blanche

2 - Centre Hospitalier Spécialisé le Vinatier

3 - Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon,

4 - Hôpital E. Herriot, Hospices Civils de Lyon

Ondes et intervalles d'un ECG normal et pathologique

Ondes/intervalles	Durées normales	Altérations
P : dépolarisation des oreillettes	< 120 ms	> 120 ms : HAG
Q	< 40 ms	> 40 ms : onde Q de nécrose
QRS : dépolarisation des ventricules, de l'endocarde vers l'épicarde	80 à 100 ms	100 à 120 ms : bloc incomplet > 120 ms : bloc complet
QT: repolarisation ventriculaire (phase 3 du potentiel d'action)	350 ms	> 450 ms : risque de TDP

Classification des neuroleptiques en fonction du risque d'allongement de l'intervalle QT

Neuroleptiques à faible risque d'allongement de QT	Neuroleptiques à risque moyen d'allongement de QT	Neuroleptiques à risque élevé d'allongement de QT
halopéridol (per os) (Haldol®)	halopéridol (parentéral)	pimozide (Orap®)
olanzapine (Zyprexa®)	chlorpromazine (Largactil®)	dropéridol (Droleptan®)
clozapine (Léponex®)	sulpiride (Dogmatil®)	sultopride (Sultopride®)
rispéridone (Risperdal®)		lévomépromazine (Nozinan®)
amisulpride (Solian®)		cyamémazine (Tercian®)
Citalopram (Seroplex)		tiapride (Tiapridal®)
		perphénazine (Trilifan®)

Antidépresseurs et autres psychotropes allongeant l'intervalle QT

Antidépresseurs allongeant l'intervalle QT	Spécialités
amitriptyline	Laroxyl®
clomipramine	Anafranil®
doxépine	Quitaxon®
imipramine	Tofranil®
maprotiline	Ludiomil®
Autres psychotropes, IRS lithium	Fluoxétine et autres... Neurolithium®

NB: des cas de BAV et BBD et BBG ont été rapporté avec les ADTC

Paganelli E, Arisi L. [Acute cardiotoxicity of tricyclic compounds: remarks on a clinical case]. Acta Biomed Ateneo Parmense. 1988; 59: 223-8.

Facteurs de risque des TDP d'origine médicamenteuse

Les facteurs incriminés dans la genèse des torsades de pointes sont nombreux. Ils doivent être connus avant la mise en œuvre d'une thérapeutique à base de neuroleptique et/ou antidépresseur.

Facteurs de risque extracardiaques

A - L'âge : il semblerait que les accidents soient plus fréquents chez le sujet âgé en raison d'une insuffisance hépatique et/ou rénale "physiologique".

B - Le sexe : prédominance féminine.

C - Insuffisance hépatique et/ou rénale : Retard de métabolisation et/ou d'élimination nécessitant une adaptation de la posologie

D - Le polymorphisme génétique : variabilité enzymatique inter-individuelle, qualitative et quantitative.

Facteurs de risque cardiaques

A - Bradycardie : quelle qu'en soit l'origine (physiologique ou pathologique), la bradycardie peut, en retardant la repolarisation cellulaire, allonger l'intervalle QT lors de l'emploi des neuroleptiques potentiellement torsadogènes : attention lors de l'association de neuroleptiques à des médicaments bradycardisants (digitaliques) et/ou à des pathologies bradycardisantes (hypothyroïdie...).

B - Ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (CAV) : un ralentissement et a fortiori l'existence de BAV constitue un risque important de survenue de TDP.

Facteurs de risque «thérapeutique» : interactions médicamenteuses

A- Interactions pharmacocinétiques: inhibiteurs enzymatiques

B - Interactions pharmacodynamiques : l'utilisation d'un neuroleptique potentiellement torsadogène accroît le risque de survenue des TDP avec d'autres médicaments torsadogènes.

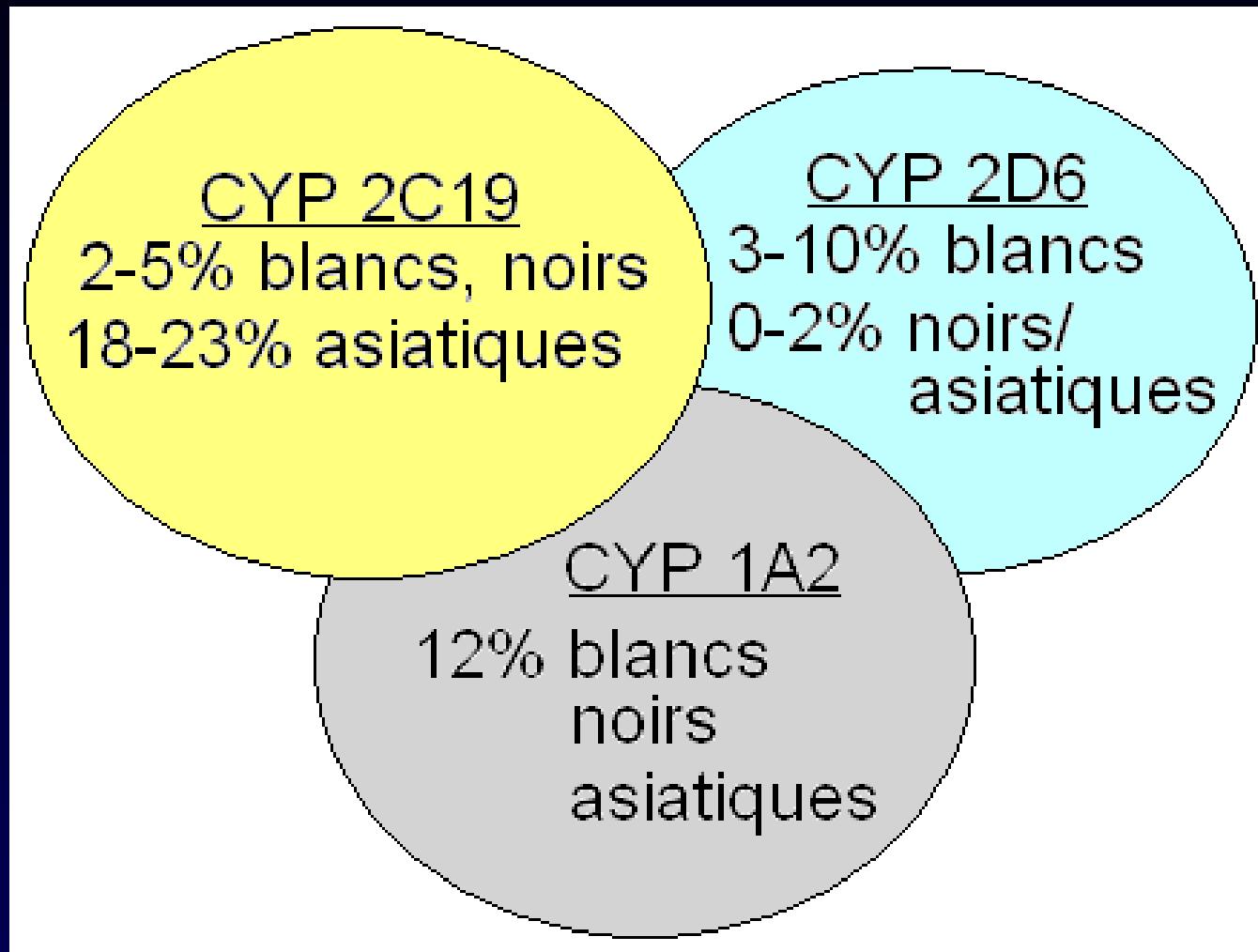
C - Hypokaliémie : d'origine pathologique ou médicamenteuse, elle augmente considérablement le risque de survenue des TDP. Il faut donc éviter, si possible, d'associer les neuroleptiques aux **médicaments hypokaliémiants** ou corriger l'hypokaliémie.

A – IAM PK: Différents types de CYP 450, leurs substrats et inhibiteurs

(Gury et al., 2003)

Types de CYP 450	Neuroleptiques substrats du CYP 450 considéré	Médicaments inhibiteurs du CYP 450 considéré
CYP 450-1A2	clozapine , halopéridol, olanzapine, agomélatine	ciprofloxacine, énoxacine, fluvoxamine, cimétidine
CYP 450-3A4	clozapine , halopéridol, pimozide , ziprasidone, aripiprazole	fluvoxamine, fluoxétine, ciprofloxacine, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine , indinavir, ritonavir, délavirdine, efavirenz, méthadone, amiodarone, cimétidine, néfazodone, jus de pamplemousse
CYP 450-2D6	clozapine , halopéridol, perphénazine, rispéridone , thioridazine, aripiprazole	fluoxétine , paroxétine , cimétidine, quinidine, ritonavir, amiodarone, clomipramine, chlorphéniramine, méthadone

« Poor metabolizers »:



Il existe une variation ethnique importante dans la prévalence des phénotypes. La prévalence des métaboliseurs lents dans la population blanche est de 3 à 10% pour CYP 2D6 ...

B - IAM Pharmacodynamiques : médicaments potentiellement torsadogènes

Familles thérapeutiques	Spécialités
AAR de classe Ia	hydroquinidine (Serecor [®]), disopyramide (Isorythm [®] , Rythmodan [®])
AAR de classe III	amiodarone (Cordarone [®]), sotalol (Sotalex [®]), ibutilide (Corvert [®])
AAR de classe IV	bépridil (Unicordium [®])
Antibiotiques	érythromycine (Erythrocine [®])
Antipaludique de synthèse	halofantrine (Halfan [®])
Antileishmaniens et trypanocides	pentamidine diiséthionate (Pentacarinat [®])
Antihistaminique H1	mizolastine (Mizollen [®]): ce produit allonge peu le QT
Stimulants de la motricité digestive ou prokinétiques,	cisapride (Prépulsid [®])

NB: Attention également aux azolés, notamment au fluconazole. et à dompéridone (Motilium[®]).

C - Médicaments hypokaliémiants

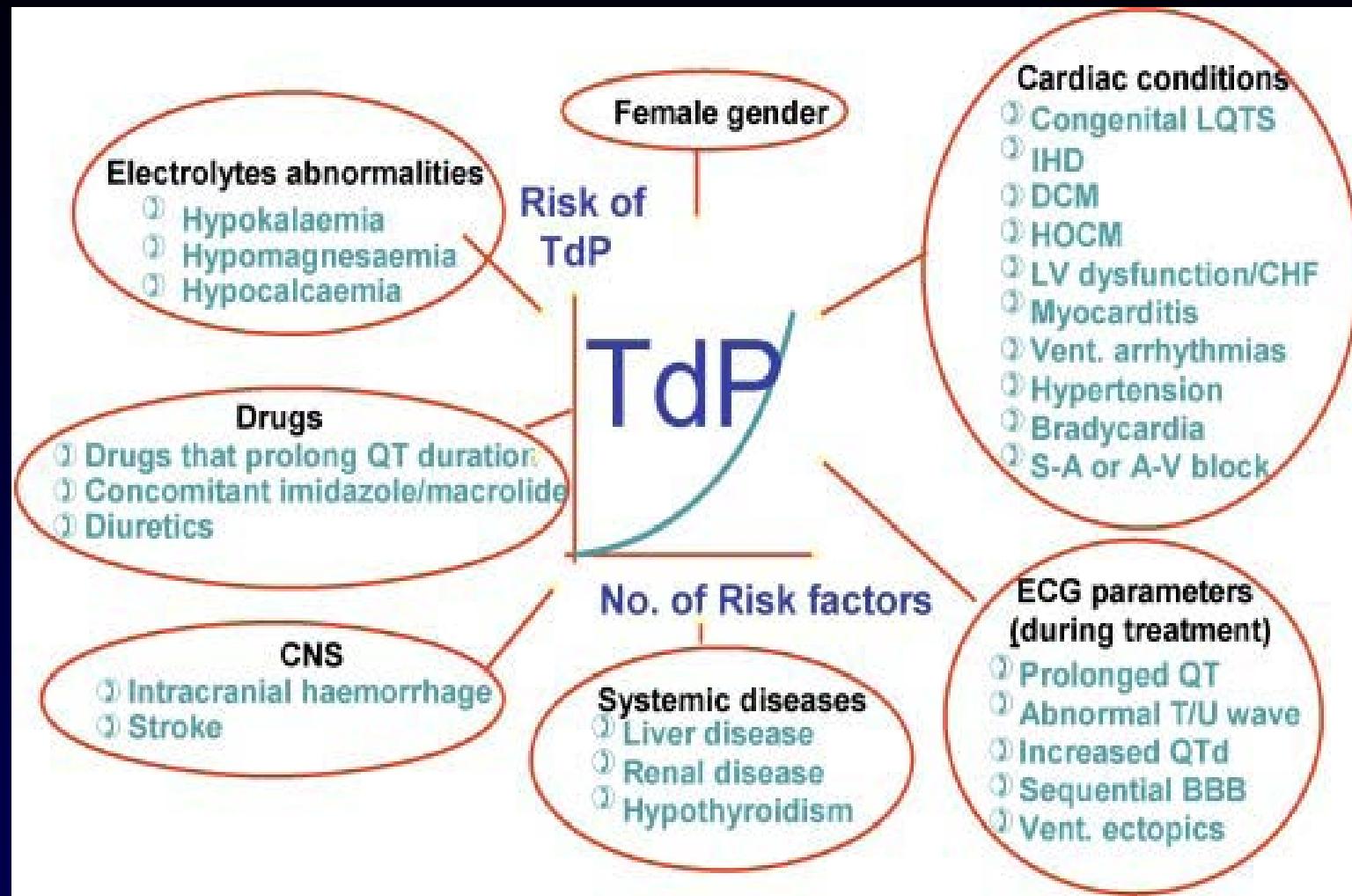
Hypokaliémie	Médicaments responsables
Par perte digestive	Laxatifs, Kayexalate
	- glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, - diurétiques de l'anse et thiazidiques, - acide glycyrrhizinique (réglisse)
Par perte urinaire	- β -lactamines à fortes doses, - aminosides, - et amphotéricine B (par nécrose tubulaire aiguë)
Par transfert intracellulaire du K ⁺	- β_2 mimétiques en IV (salbutamol), - insuline à fortes doses en IV, - alcalinisants.

MEDICAMENTS DECONSEILLES OU A UTILISER AVEC PRECAUTION

	Médicaments cardiovasculaires	Psychotropes	Anti-infectieux	Anti-allergiques	Autres classes thérapeutiques
Déconseillés	<i>Antiarythmiques de classe I :</i> cibenzoline, flécaïnide, propafénone	Tous les médicaments de la famille des phénothiazines, butyrophénones, benzamides, imipraminiques, et le lithium, ISRS	quinine, méfloquine, amodiaquine	<p><i>Autres anti H1 non anticholinergiques :</i> cétirizine, laratidine, oxatomide</p> <p><i>Antihistaminiques anticholinergiques :</i> hydroxyzine, cyproheptadine, prométazine, dexchlorophéniramine, alimémazine, etc....</p> <p>Produits classées dans les "décongestionnants" qui contiennent des antihistaminiques</p>	laxatifs irritants, héxaquine

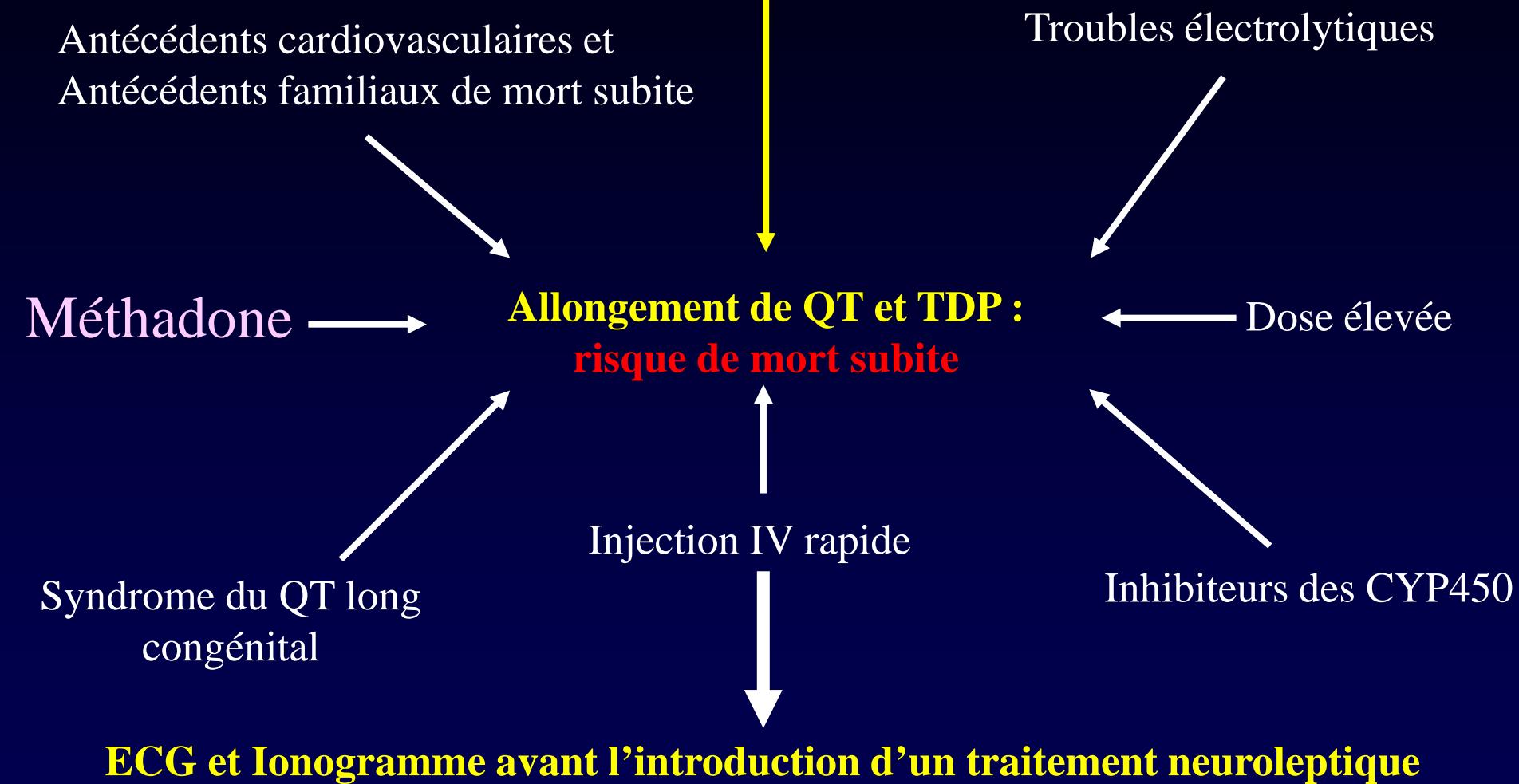
MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES

	Médicaments cardiovasculaires	Psychotropes	Anti-infectieux	Anti-allergiques	Autres classes thérapeutiques
Contre-indiqués	<p><i>Antiarythmiques de classe I</i> : quinidine, disopyramide</p> <p><i>Antiarythmiques de classe III</i> : amiodarone, sotalol</p> <p><i>Inhibiteurs calciques</i> : bépridil</p> <p><i>Diurétiques</i> : tous les diurétiques hypokalémiants</p> <p><i>Vasodilatateurs cérébraux</i> : les dérivés de la vincamine</p>	<p><i>Neuroleptiques</i> : chlorpromazine, dropéridol, halopéridol, sultopride, thioridazine</p> <p><i>Antidépresseurs</i> : imipramine, désipramine, amipptyline, doxépine, maprotiline</p>	<p>erythromycine, amphotéricine B, triméthoprime sulfamethoxazole, amantidine, pentamidine, chloroquine, halofanrine, azolés (kétoconazole, miconazole, itraconazole)</p>	<p><i>Anti H1 non anticholinergiques</i> : astémizole, terfénadine</p>	<p>anesthésiques volatils halogénés, probucol, doxorubicine, cisapride notamment en association avec les dérivés azolés</p>



Clinical features associated with increased risk of TdP

Médicaments torsadogènes

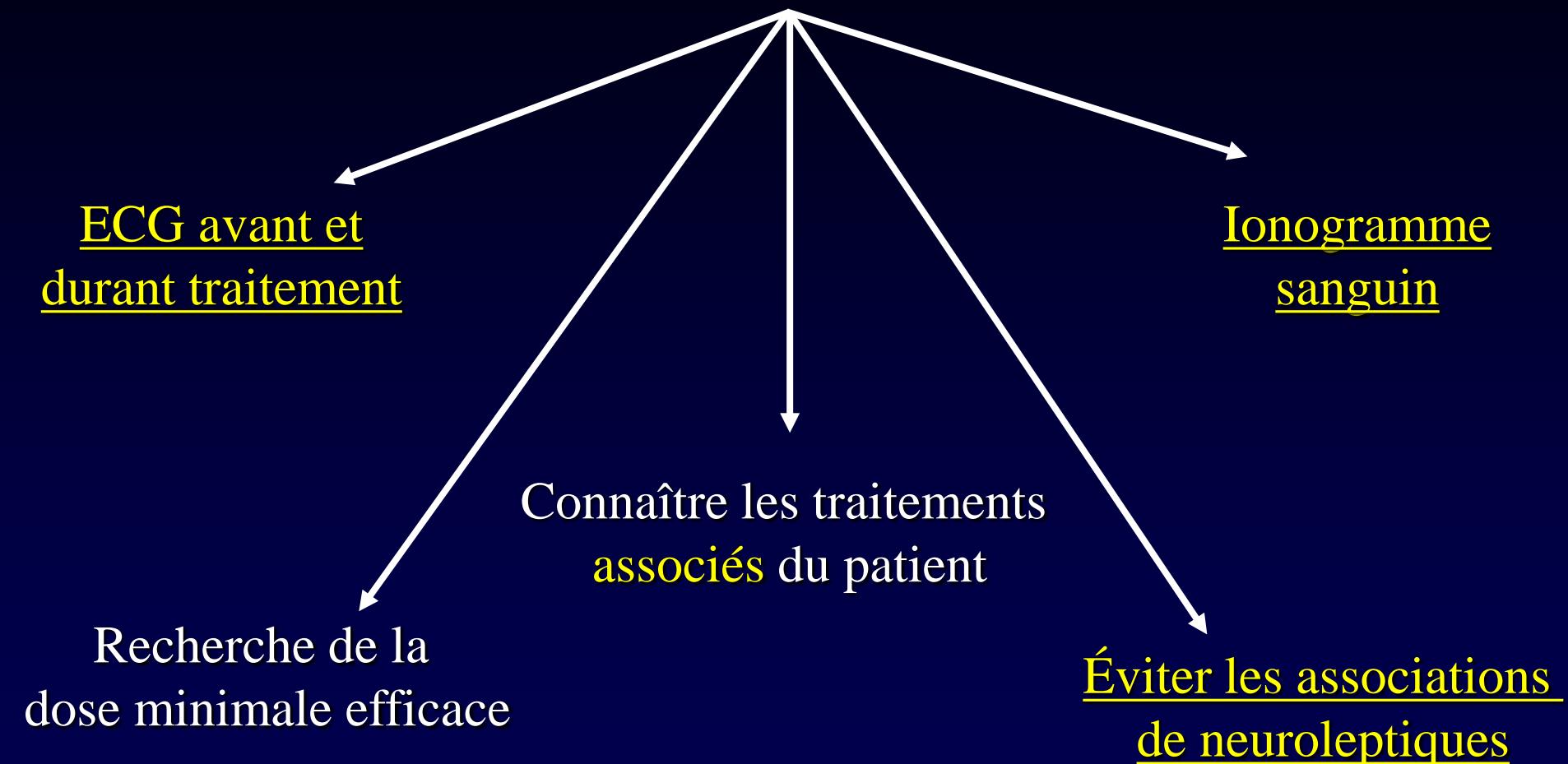


NB: Conversion récente d'une FA

Sexe féminin +++ 3F > 1H (dû à l'effet protecteur de la testostérone)

Conclusion

PRÉVENTION



NB: Eviter, si possible, d'associer un neuroleptique potentiellement torsadogène à la digoxine et/ou à un diurétique hypokaliémiant et aux médicaments potentiellement torsadogènes..