



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Psychotropes et QT

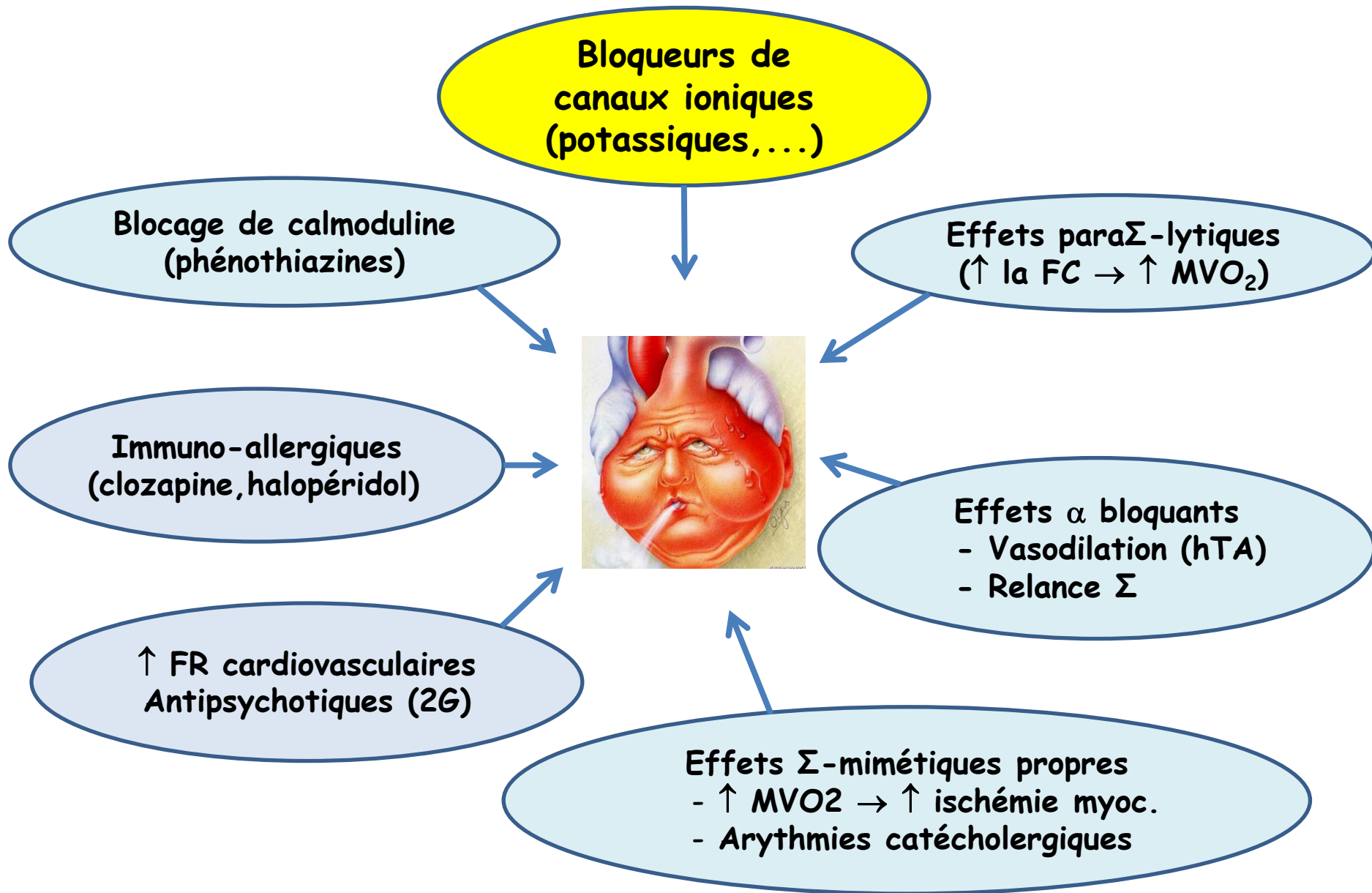
Jacques Caron - Pharmacologue
Centre Régional de Pharmacovigilance N-PdC

Aucun lien d'intérêts

Congrès PIC 2014, 18-19 septembre

Introduction

Mécanismes des EI cardiaques des psychotropes



Surmortalité chez le patient psychiatrique grave

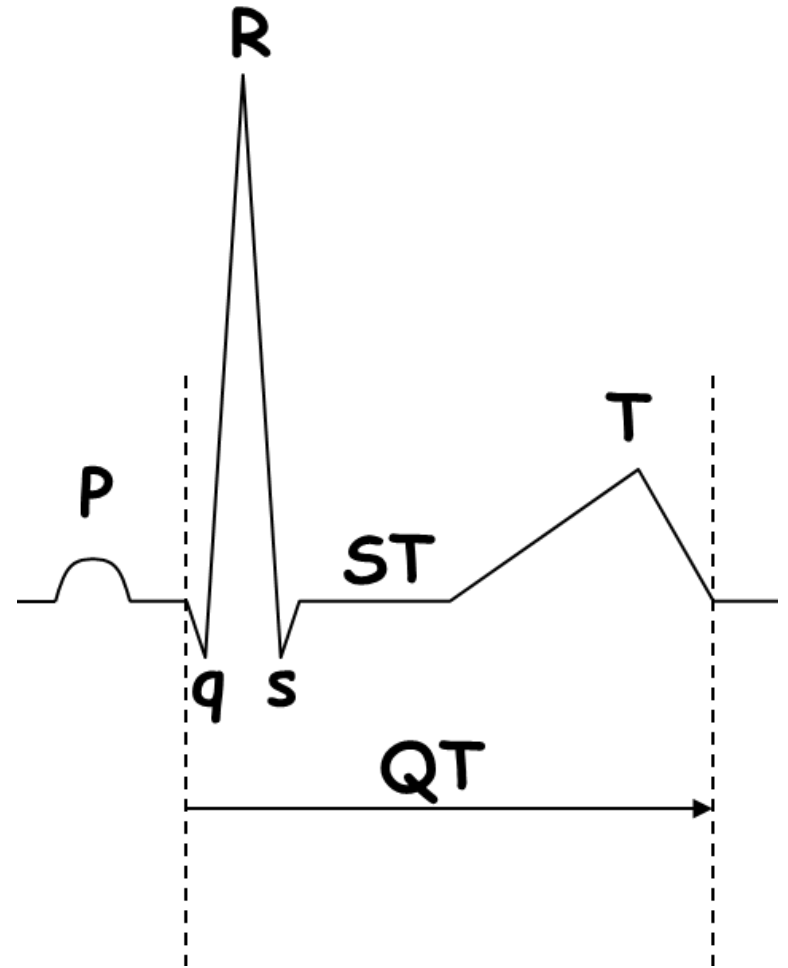
- **Surmortalité toutes causes confondues**
 - Par causes naturelles (CV +++ et respiratoires ++)
 - Par suicides ou mort accidentelle
- **Surmortalité bien établie dans la schizophrénie :**
 - Augmentation de la mortalité cardio-vasculaire (RR de 2,5 à 3)
 - Augmentation du risque de mort subite (cardiaque)
 - **Décès naturel (excluant suicide/homicide/accident)**
 - rapide : dans l'heure qui suit l'apparition des symptômes
 - inattendu / état antérieur (MS cardiaque excluant les causes extracardiques)
 - **Association entre antipsychotiques et mort subite (cardiaque)**
 - est évoquée dès les années 60 (chlorpromazine)
 - est confirmée et acceptée globalement pour les AP (effet-dose)
 - » Mehtonen OP, 1991 : autopsies négatives → surreprésentation de DC survenus en présence de phénothiazines/thioridazine
 - » Ray WA, 2001 : risque de mort subite significativement associé au traitement par phénothiazines (RR de 2,33 vs non traités)
 - » Reilly JG, 2002 : risque de mort subite significativement associé au traitement par la thioridazine (OR de 5,3 → retrait en 2005)

...

L'intervalle QT et les torsades de pointes (TdP)

L'intervalle QT

- Intervalle ECG
- Mesuré en seconde ou en ms
- Exprimé sous forme « corrigé » (QTc)



Pourquoi corriger le QT (QTc) ?

- Variation inverse entre QT et FC
- Formules de correction visant à « normaliser » le QT pour une FC de 60 bpm
- Nombreuses formules de correction
 - linéaires : $QT = a (RR) + c$
 - logarithmiques : $\log QT = \log a + b \times \log RR$

Formules de correction du QT

- Formules utilisées en pratique (données populationnelles)
 - Bazett ($QT/RR^{0,5}$)
 - Fridericia ($QT/RR^{0,33}$)
 - Sagie (Framingham) ...
- Malheureusement imparfaites, ainsi la formule de Bazett :
 - Logarithmique
 - Etablie sur 39 sujets (1920) !
 - Critiquée

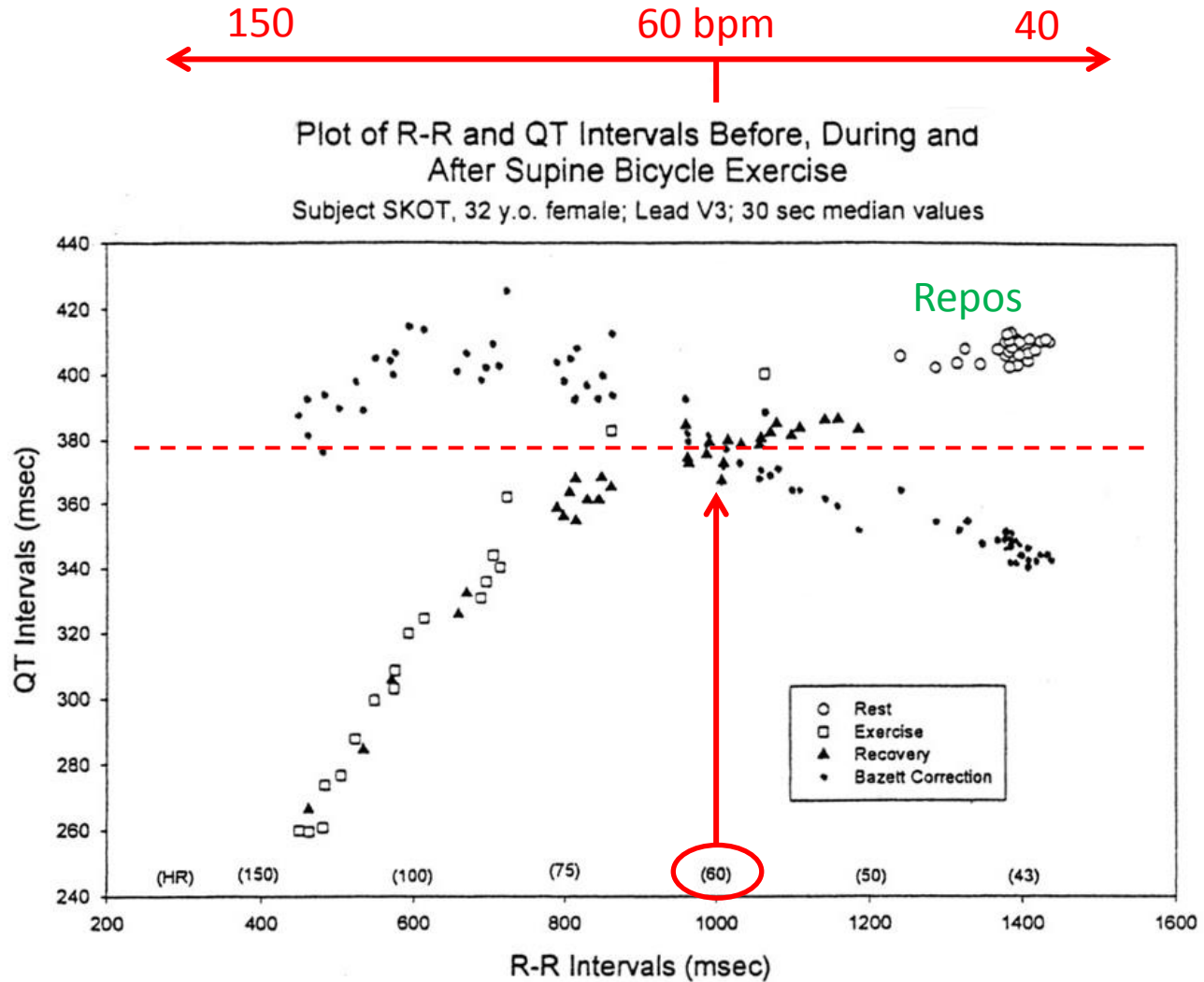


Fig. 2. Plot of QT and RR intervals in a well-conditioned young woman during 15 minutes of rest (open circles), nine minutes of supine bicycle exercise (open squares), and 16 minutes of recovery (solid triangles). Each point represents the median value during 30 seconds. Also shown (+) is Bazett's QTc, calculated from equation 2. Equivalent heart rates are shown in parentheses just above the horizontal axis. Note that during recovery, QT intervals are shorter than during exercise at the same heart rate, particularly between rates of 50 and 75 (recovery hysteresis).

QTc normal

- Exprimé en ms (?)
- QTc femme > QTc homme (10 à 20 ms)
- « Normalité » (pas de consensus) : EMA
 - < 430 homme (borderline : 431-450 ms)
 - < 450 femme (borderline : 451-470 ms)
- Anormal :
 - ≥ 450 ms homme
 - ≥ 470 ms femme
- Seuil problématique : 500 ms

De l'augmentation de la durée
du potentiel d'action aux TdP

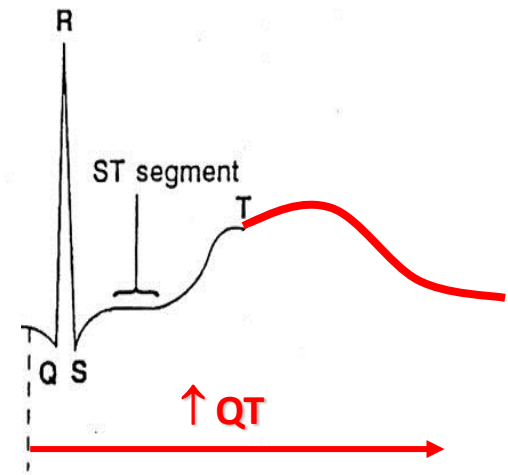
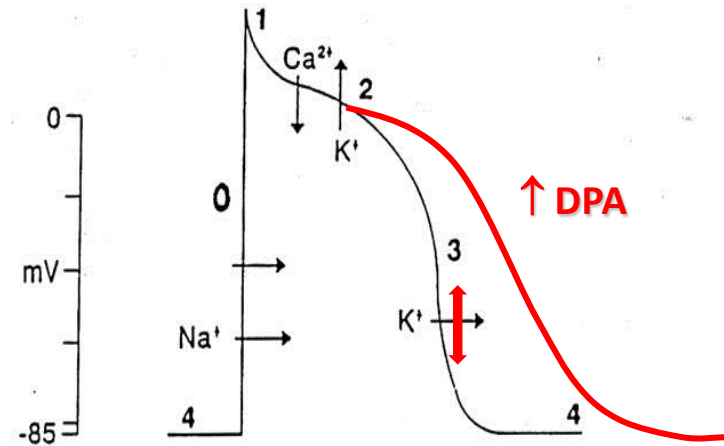
... en passant par les canaux

Relations entre potentiel d'action et QT

Potentiel d'action
d'une cellule
ventriculaire

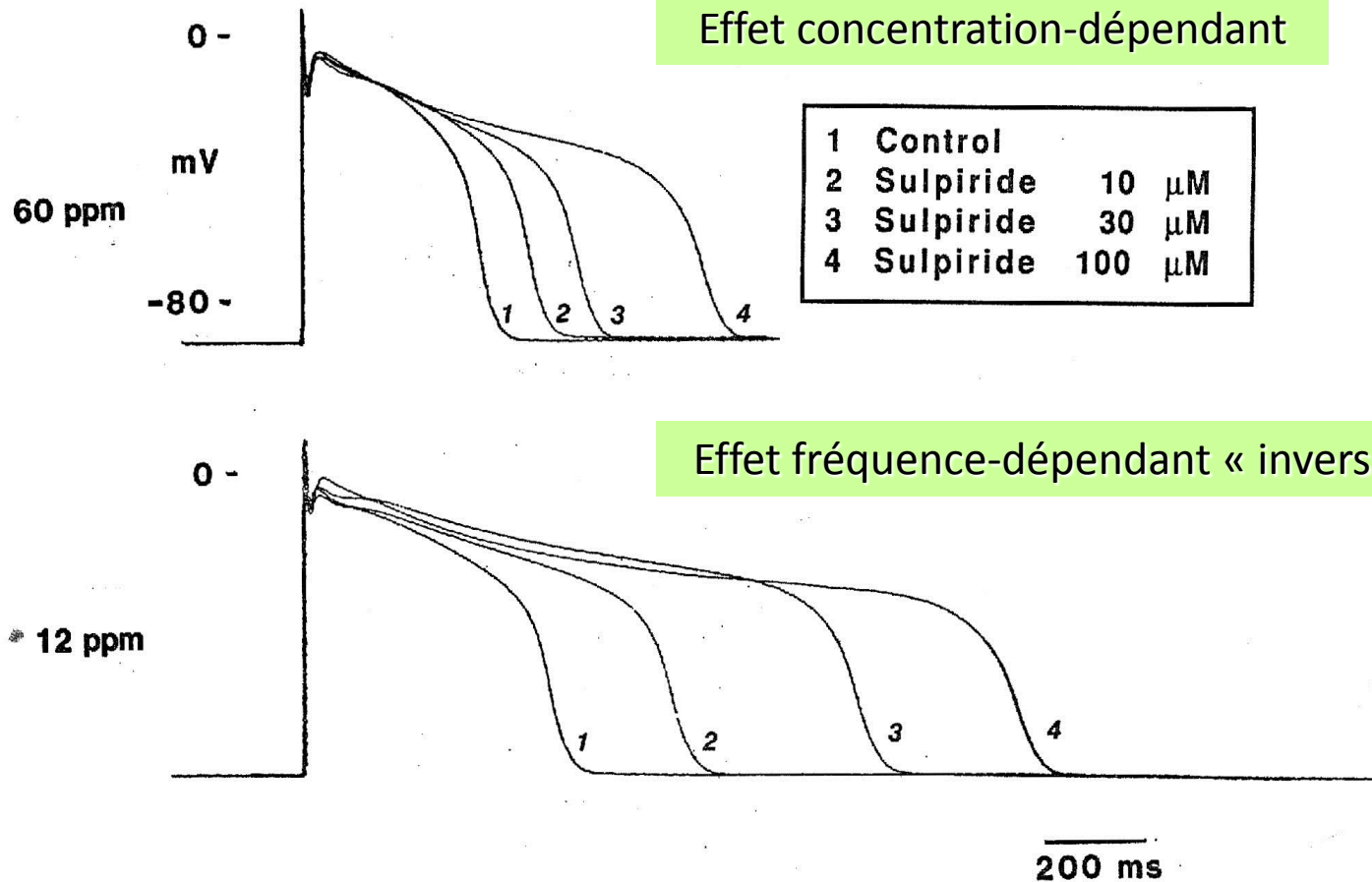
Similitudes

ECG

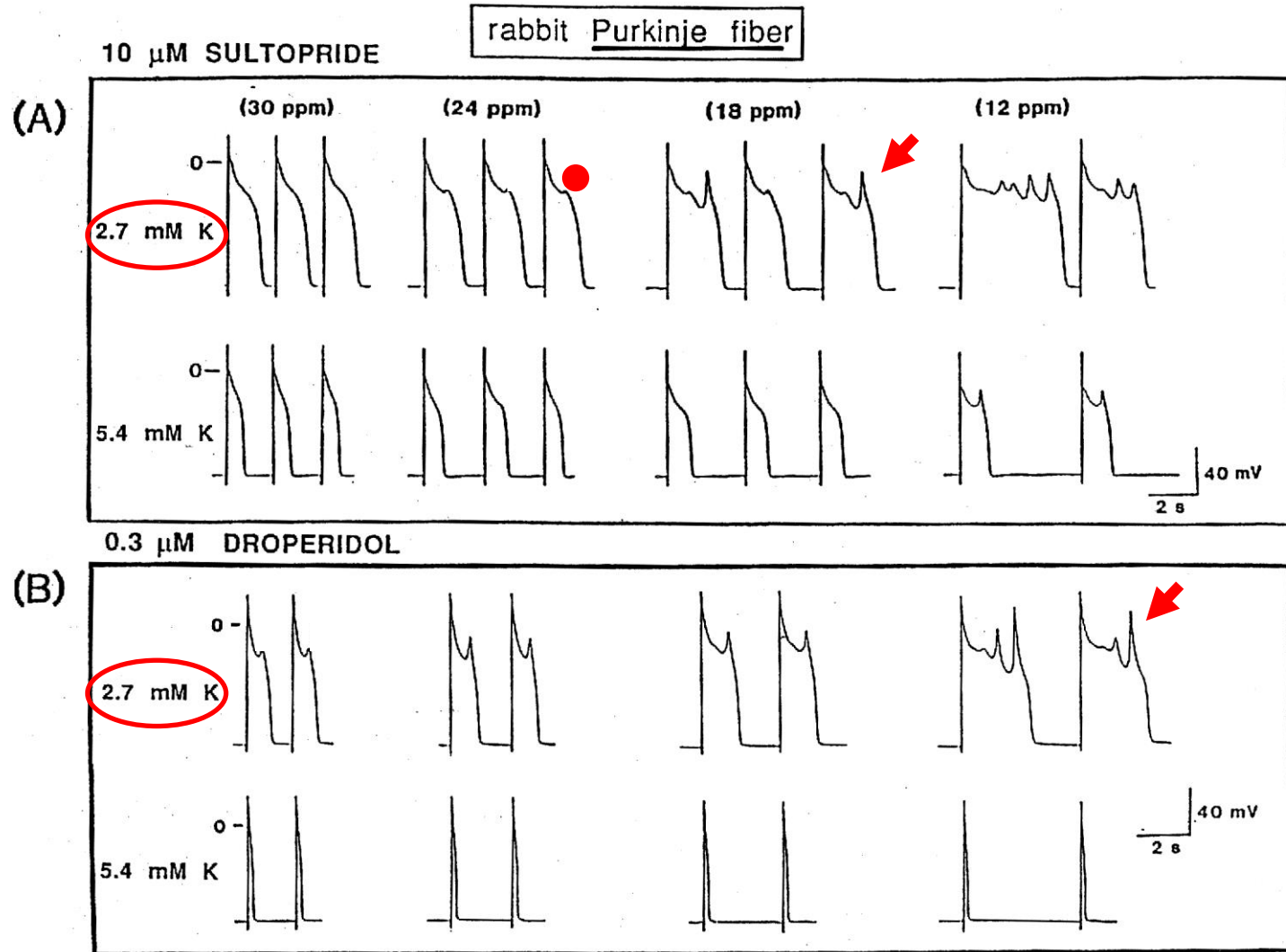


Expérimentalement

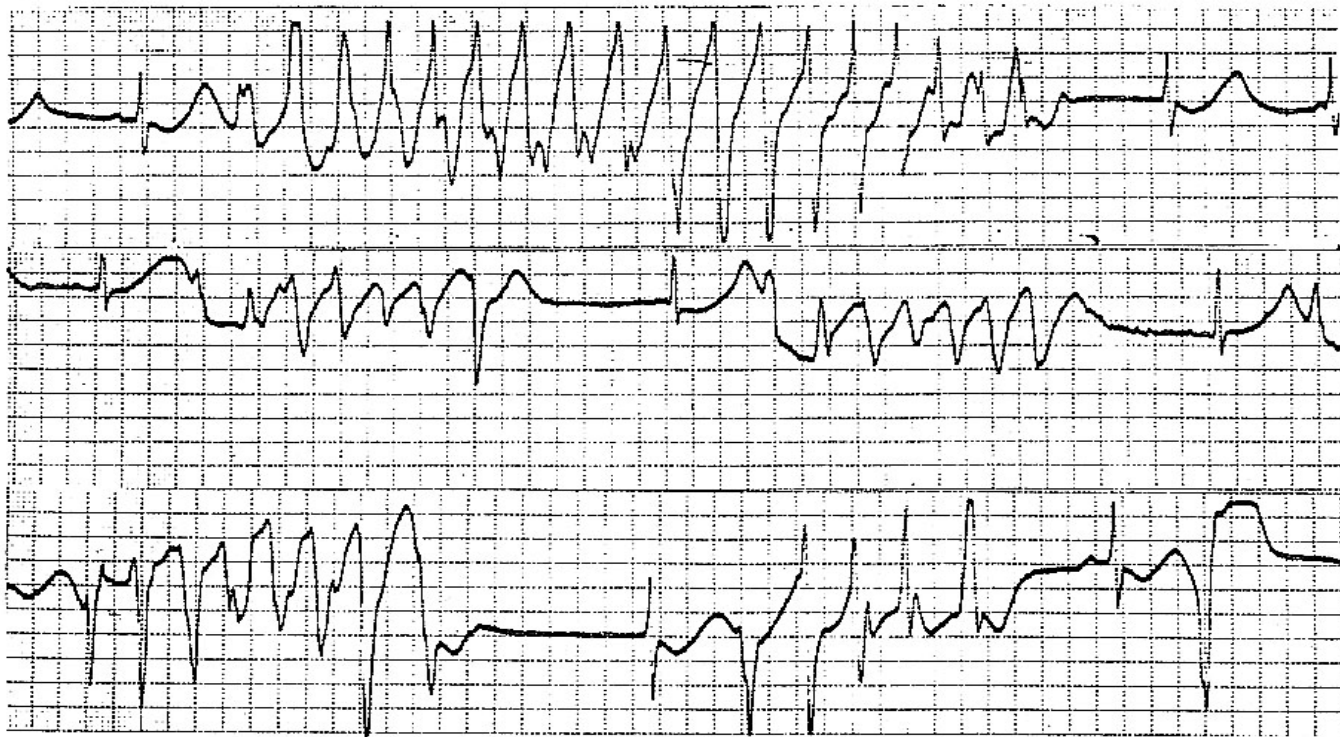
Electrophysiologie cellulaire : fibres de Purkinje de lapin



Expérimentalement



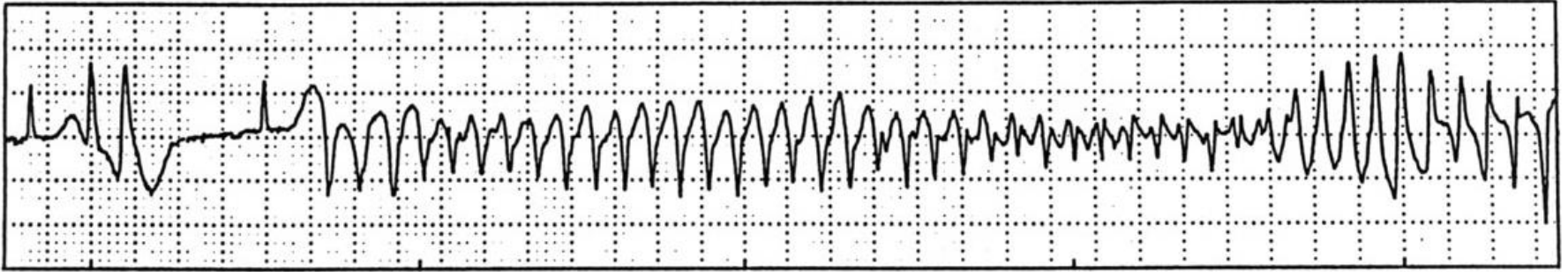
En clinique : \uparrow QT et torsades de pointes



Selzer A, Wray HW. *Circulation* 1964;30:17-26

- **TDRs ventriculaire (souvent récidivants)**
 - Parfois asymptomatiques
 - Le plus souvent : malaise(s), lipothymie(s), syncope(s), convulsion(s)

... malheureusement aussi



TV, FV



Arrêt cardio-circulatoire



Mort subite cardiaque

Deux types de TdP

- Sur QT long congénital
 - Long QT Syndrome (LQTS)
 - « Canalopathies » génétiquement déterminées
- Sur QT long acquis
 - Bradycardies (BAV, BSA)
 - Hypo K^+ , Mg^+ , Ca^{++}
 - Intoxications (organophosphorés)
 - Affections centrales (méningées)
 - Régimes hyperprotidiques
 - Hypothermie
 - Certains médicaments +++

Distinction QT long acquis/QT long congénital

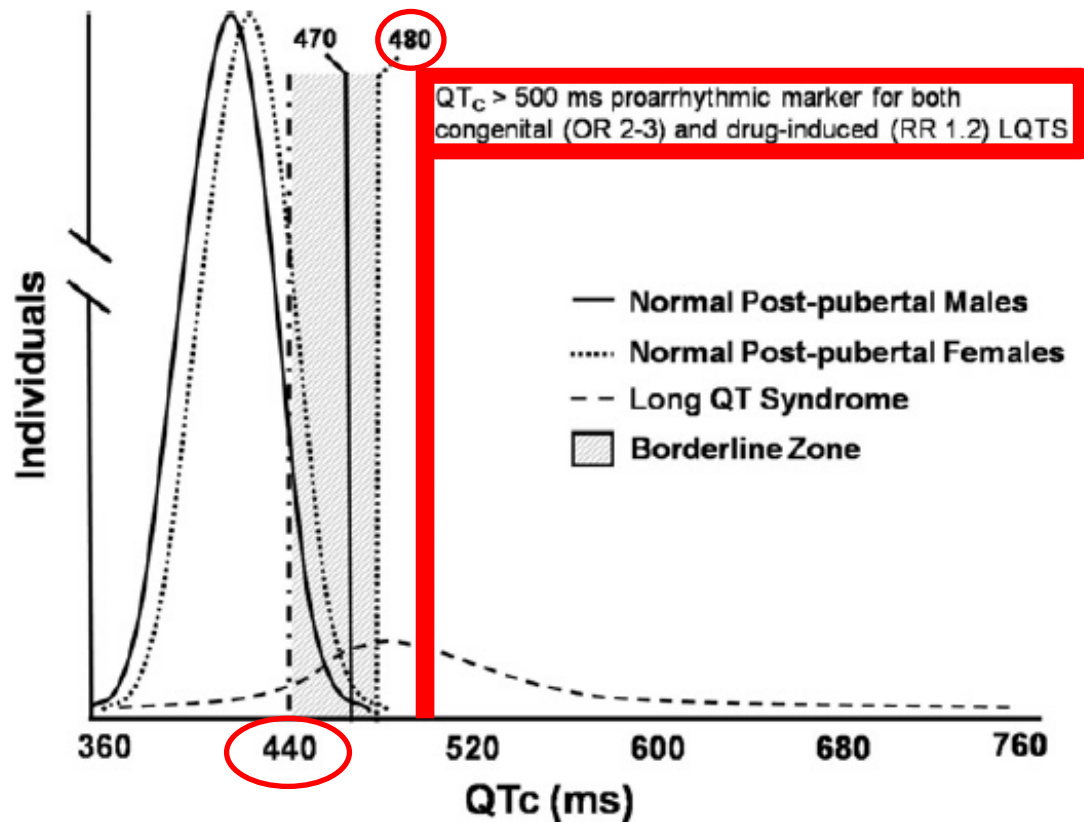


Figure 3. QT_c distribution curves in normal males and females and in a cohort of patients with congenital LQTS. Upper limits of normal (99th percentile) for QT_c are 470 ms in males and 480 ms in females. For both males and females, a QT_c >500 ms is considered dangerous. OR indicates odds ratio; RR, relative risk.

Facteurs de risque (FR) de TdP

QT long préexistant
Acquis ou congénital

Sexe
féminin

Hypo K⁺
Hypo Mg⁺⁺
Hypo Ca⁺⁺

Nature du
torsadogène

Cardiopathie
sous-jacente

IAM PD
(MTs ↑ QT)

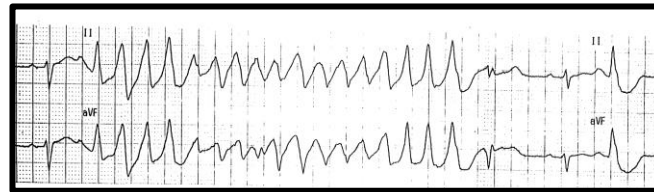
Bradycardie

IAM PK par
inh. enzym.

Surdosage
volontaire

Mode d'administration
(IV)

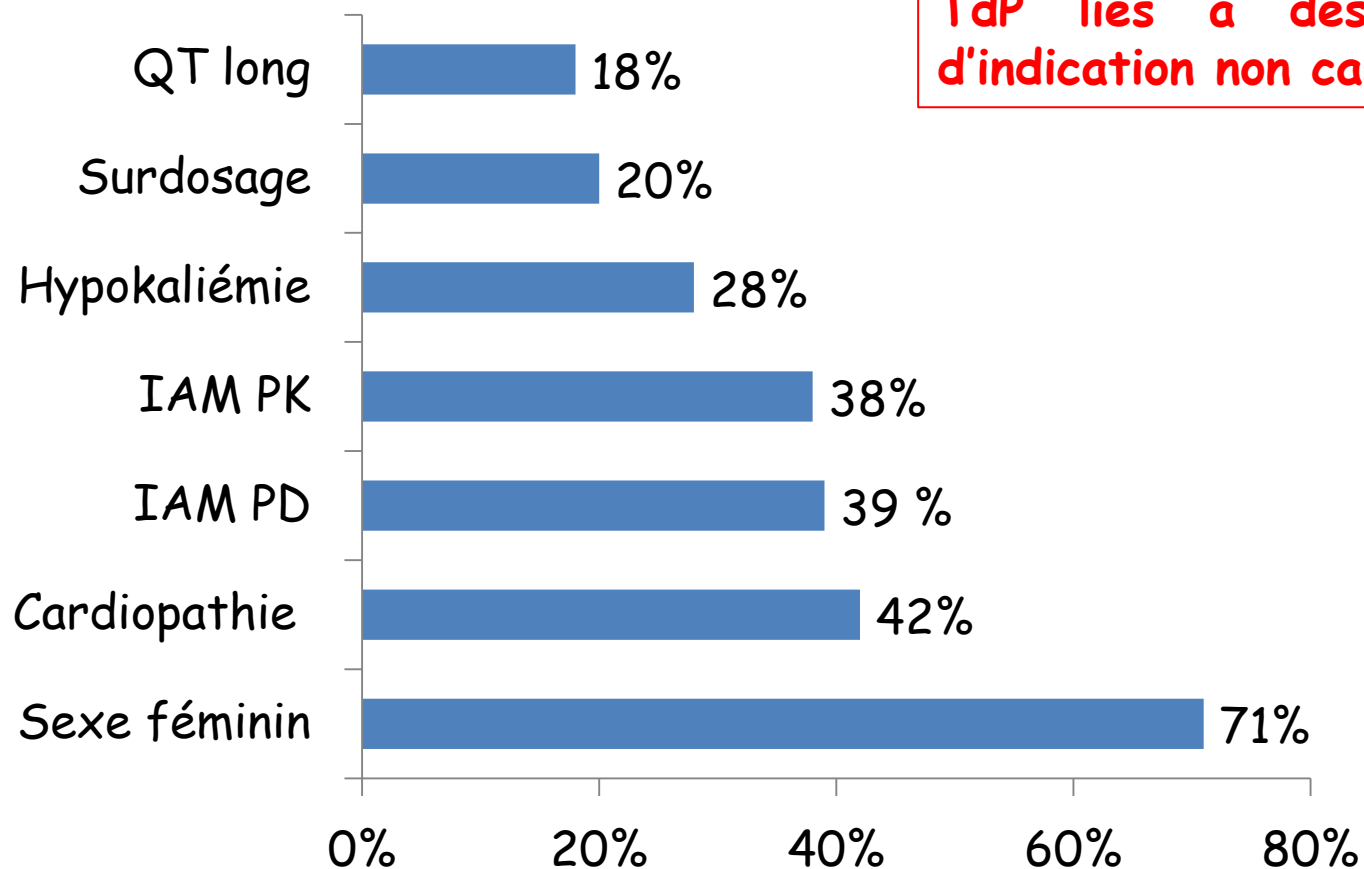
Surdosage relatif
- Ins. Rénale
- Hépatopathie grave



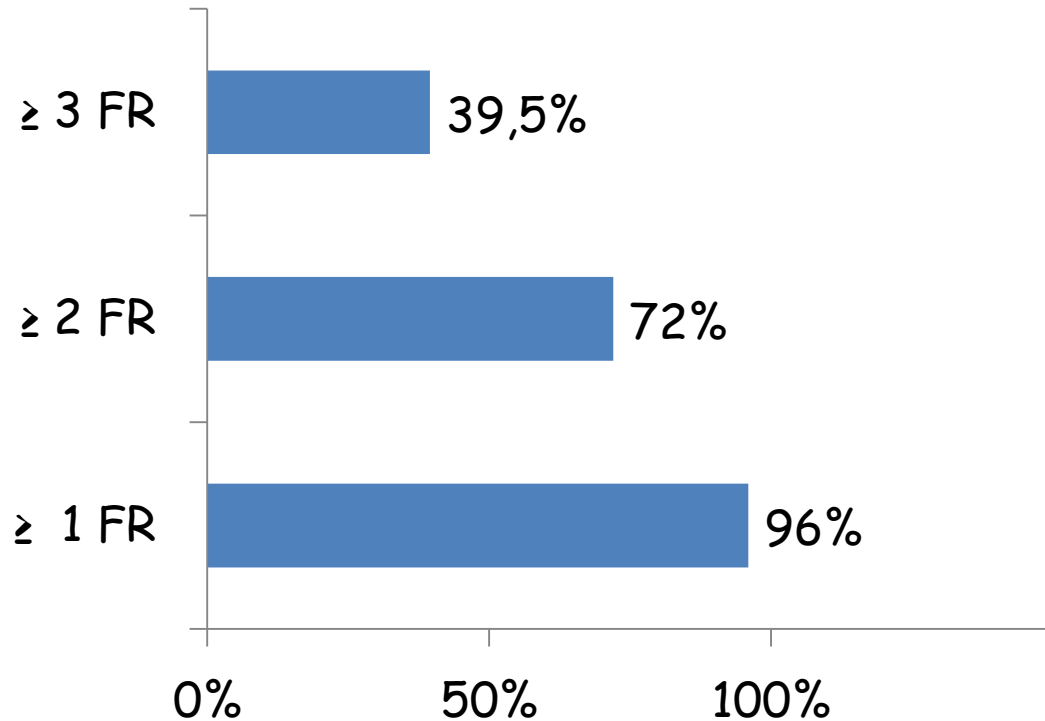
Pathologies associées
- Hypothyroïdie
- Infections HIV, HCV

Fréquence des FR en cas TdP médicamenteuse

Analyse de 229 cas publiés de TdP liés à des médicaments d'indication non cardiovasculaire



Cumul des FR en cas TdP médicamenteuse



Origine le plus souvent multifactorielle de l'arythmie

Précisions sur le QT(c)

- Le QTc permet le screening des patients (normal, borderline, anormal)
- Un QT (ou QTc) > 500 ms (QT long congénital ou acquis) est un marqueur d'effet arythmogène
 - arrêt du MT
- Mais :
 - La valeur de l'intervalle QTc, en tant que critère de substitution du risque torsadogène (ou de mort subite cardiaque) d'un MT, est médiocre
 - En conséquence : comparer le pouvoir torsadogène des MTs d'une même classe pharmacologique sur le degré d'augmentation du QTc est critiquable

Psychotropes torsadogènes

Où se renseigner ?

- Officiellement :
 - Dans le RCP des produits (ANSM)
 - Dans le thésaurus des IAM - ANSM



The screenshot shows the ANSM website interface. At the top, the ANSM logo is displayed with the text 'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé'. Below the logo is a navigation bar with buttons for 'L'ANSM', 'S'informer', 'Décisions', 'Activités', 'Dossiers', 'Publications', and 'Services'. The 'Dossiers' button is highlighted. Below the navigation bar, the breadcrumb trail reads 'Accueil > Dossiers > Interactions mé... > Interactions médicamenteuses'. On the left, a sidebar menu shows 'Dossiers' with a sub-item '> Antibiotiques'. On the right, the main content area is titled 'Interactions médicamenteuses' and lists two items: 'Interactions médicamenteuses' and 'Interactions médicamenteuses et cytochromes'.

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

L'ANSM S'informer Décisions Activités **Dossiers** Publications Services

Accueil > Dossiers > Interactions mé... > Interactions médicamenteuses

Dossiers
> Antibiotiques

Interactions médicamenteuses

- **Interactions médicamenteuses**
- Interactions médicamenteuses et cytochromes

Thésaurus IAM - ANSM

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (halofantrine, luméfantine, pentamidine) et des neuroleptiques.

Cependant, le citalopram et l'escitalopram ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

(amiodarone, amisulpride, arsenieux, chlorpromazine, citalopram, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, dolasétron, domperidone, dronedarone, droperidol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levofloxacine, levomepromazine, luméfantine, mequitazine, methadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol)

NEUROLEPTIQUES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

(amisulpride, chlorpromazine, cyamemazine, droperidol, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

Au total sont considérés comme torsadogènes dans le thésaurus : la méthadone, une liste de « neuroleptiques », le citalopram et l'escitalopram

CredibleMeds (développé par AZ CERT)

AriZona Center for Education and Research on Therapeutics

Liste 1 - Risque de TdP : MTs augmentant le QT et à risque de TdP lors d'une utilisation selon les recommandations du RCP

Liste 2 - Risque de TdP possible : MTs augmentant le QT, mais sans preuves suffisantes pour écarter ou conclure à un risque de TdP lors d'une utilisation du produit selon les recommandations du RCP

Liste 3 - Risque de TdP conditionnel : Médicaments augmentant le QT et exposant à un risque de survenue de TdP, mais seulement sous certaines circonstances connues

www.QTdrugs.org



Liste 1 : Risque de TdP

Antipsychotiques 1G

- Dropéridol
- Halopéridol
- Pimozide
- Chlorpromazine
- Sulpiride
- Mésoridazine
- Thioridazine

Antidépresseurs

- Citalopram
- Escitalopram

Autres

- Cocaine
- Lévométhadyl
- Méthadone

Listes 2 et 3 : Risque de TdP possible ou conditionnel

Antipsychotiques 2G

- Aripiprazole
- Clozapine
- Ilopéridone
- Olanzapine
- Palipéridone
- Pipampérone
- Prométhazine
- Quétiapine
- Rispéridone
- Sertindole
- Ziprasidone
- Amisulpride

Autres

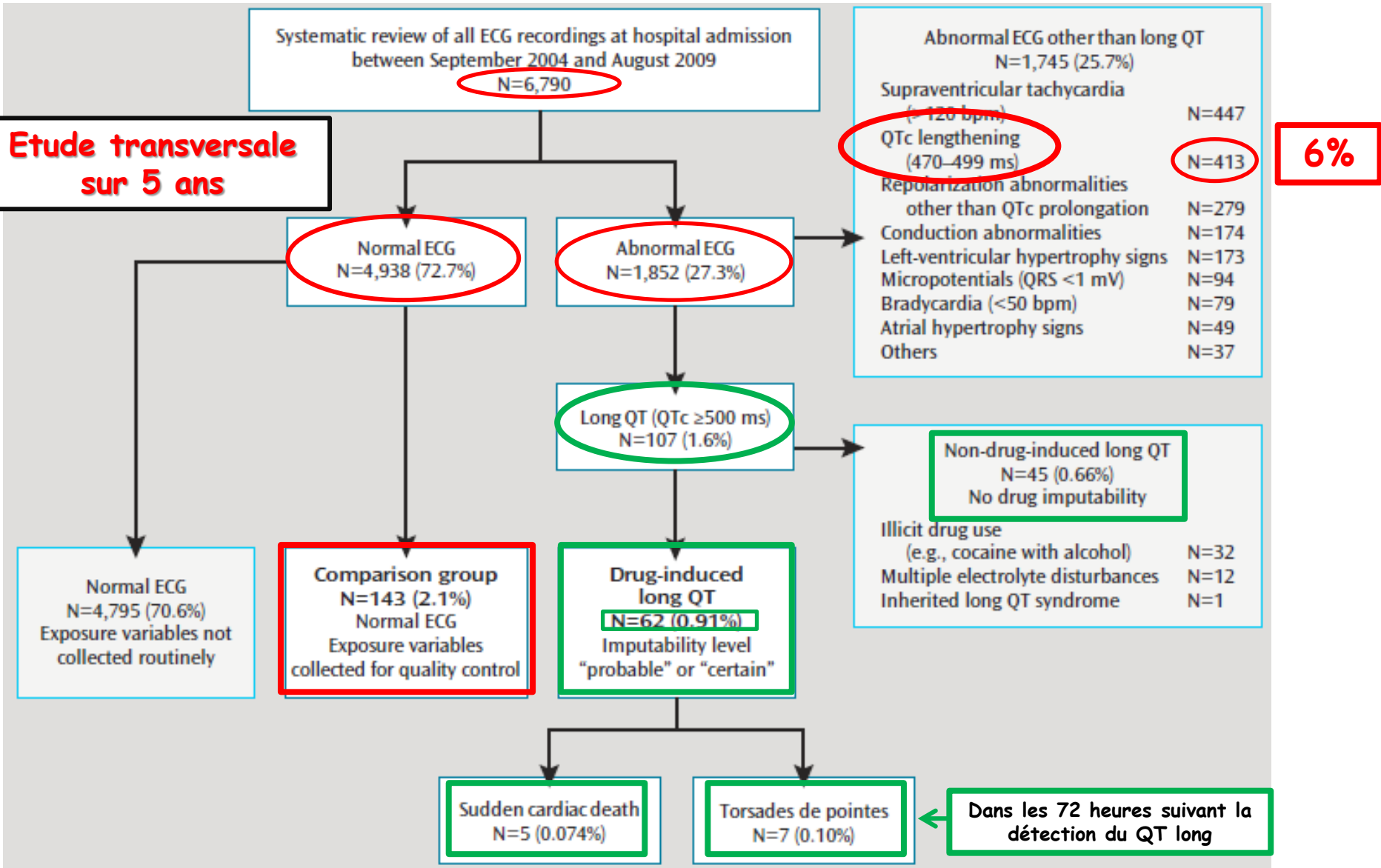
- Lithium

Antidépresseurs

- Mirtazapine
 - Venlafaxine
 - Amitryptiline
 - Amoxapine
 - Clomipramine
 - Desipramine
 - Doxépine
 - Imipramine
 - Nortryptiline
 - Protryptiline
 - Trimipramine
 - Fluoxétine
 - Paroxétine
 - Sertraline
 - Trazodone
- Tricycliques
- ISRS

La réalité clinique

En clinique : prévalence du QT long (admission en psychiatrie)



Comparaison des 62 QT longs / 143 ECG normaux Psychotropes associés avec une \uparrow de QT

Analyse univariée

- Clotiapine
- Halopéridol
- Phénothiazines (promazine, lévomépromazine)
- Sertindole
- Citalopram, escitalopram
- Fluoxétine
- Méthadone

Analyse multivariée

(ajustement : hypoK, HIV, HCV, morphologie de T)

- Clotiapine
- Halopéridol
- Phénothiazines (promazine, lévomépromazine)
- Citalopram, escitalopram

7 torsades de pointes (0,1/1000)

	Gender	Age (Years)	Clinical Data ^a	T Wave Morphology	Drug Treatment
Torsade de pointes	Male	42	HIV	Asymmetric, notched	Fluvoxamine, 100 mg; clozapine, 300 mg; lopinavir, 800 mg; ritonavir, 200 mg; sertindole, 16 mg; tenofovir, 136 mg; zidovudine, 300 mg
	Male	24	Hypokalemia, HCV	Flat, U wave present	Methadone overdose; clozapine, 100 mg; lorazepam, 1.5 mg; clotiapine, 15 mg
	Male	55	Hypomagnesemia	U wave present	Methadone 80 mg; escitalopram, 30 mg; olanzapine, 20 mg; ibuprofen, 1,200 mg; acetaminophen, 2 g
	Male	56	HCV, HIV	Asymmetric	Methadone 80 mg; escitalopram, 30 mg; fluoxetine, 20 mg; zuclopenthixol, 40 mg; atazanavir, 400 mg; zidovudine, 600 mg; lamivudine, 300 mg; ritonavir, 200 mg
	Female	69	Hypokalemia	Alternans with nine torsade de pointes episodes	Haloperidol 20 mg; procyclidine, 7.5 mg; clotiapine, 40 mg
	Female	43	Hypocalcemia	Alternans with two torsade de pointes episodes	Clozapine 100 mg; haloperidol 3 mg
	Female	36	HCV, HIV	Asymmetric, flat	Methadone, 120 mg; venlafaxine, 225 mg; modafinil, 100 mg; topiramate, 100 mg; abacavir, 600 mg; lamivudine, 150 mg; zidovudine, 300 mg

5 morts subites (0,07/1000)

Sudden death

Male	42	Obesity, cardiomegaly (autopsy)	Asymmetric, flat, notched	Amisulpride, 200 mg; clozapine, 300 mg; fluvoxamine, 50 mg; ciotiapine, 40 mg; esomeprazole, 20 mg; simvastatin, 20 mg; alprazolam, 0.5 mg; zolpidem, 10 mg
Male	38	Cocaine and alcohol abuse		Haloperidol, 15 mg; olanzapine, 20 mg; promazine, 100 mg
Male	20	Hypokalemia	U wave present	Methadone, 20 mg (first dose); olanzapine, 5 mg; clonazepam, 1.5 mg; zolpidem, 10 mg; mirtazapine, 30 mg
Male	55	HCV, HIV	Alternans	Methadone abuse; escitalopram, 30 mg; atazanavir, 400 mg; levomepromazine, 50 mg; zidovudine, 600 mg; lamivudine, 300 mg
Male	25		Alternans	Methadone abuse; clozapine, 100 mg (plasma concentration, 1,160 ng/ml, therapeutic range, 350–600 ng/ml); lorazepam, 15 mg

AP : ce que l'on peut préciser

- L'↑ du QTc en présence d'AP est dose-dépendante
- Le potentiel torsadogène des AP est jugé > à celui des AD
- La comparaison entre AP en termes d'augmentation du QTc est le plus souvent indirecte (critiquable)
- Seule étude comparative : Etude 054 (FDA/ziprasidone)
 - Essai ouvert en groupes parallèles/schizophrènes (n = 189)
 - Retentissement ECG et PK de traitements oraux :
 - Ziprasidone : 160 mg/j
 - Risperidone : 8 et 16 mg/j
 - Olanzapine : 20 mg/j
 - Quétiapine : 750 mg/j
 - Thioridazine : 300 mg
 - Halopéridol : 15 mg/j
 - Méthodologie solide (+ ou - inhibition enzymatique)

Résultats (étude 054)

1. Augmentations du QTc moyen (ms)

Correction QT	Thioridazine	Ziprasidone	Quétiapine	Rispéridone	Rispéridone	Olanzapine	Halopéridol
				8 mg	16 mg		
Bazett	+ 35.6	+ 20.3	+ 14.5	+ 11.6	+ 9.1	+ 6.8	+ 4.7
FDA	+ 30.8	+ 16.5	+ 6.9	+ 4.9	+ 2.3	+ 2.3	+ 6.8
Fridericia	+ 29.6	+ 15.5	+ 4.8	+ 3.1	+ 3.0	+ 1.1	+ 7.3
Framingham	+ 28.5	+ 14.9	+ 4.4	+ 3.6	+ 3.7	+ 1.6	+ 6.1

2. Variations du QTc (ms)

Δ QTc	Thioridazine	Ziprasidone	Quétiapine	Rispéridone	Rispéridone	Olanzapine	Halopéridol
	n=30	n=31	n=27	8 mg n=25	16 mg n=25	n=24	n=27
Δ QTc \geq 30	29/30	20/31	14/27	11/25	12/25	8/24	11/27
Δ QTc \geq 60	9/30	7/31	3/27	2/25	1/25	1/24	1/27
Δ QTc \geq 75	3/30	1/31	0/27	0/25	0/25	0/24	0/27

n : nombre de patients ; Δ QTc : variations du QTc

Echelles de risques de TdP pour les AP ?

- Exercice délicat (courageux)
- Mais critiquable :
 - Comparaisons indirectes du QT
 - L'↑ du QTc est un critère de substitution médiocre dans l'évaluation du potentiel arythmogène d'un MT
- La classification de l'AZ-CERT, factuelle, reste donc actuellement la moins contestable

TABLE 3. QTc-Prolongation Risk Stratification for Commonly Used Antipsychotic Medications*

	Association with QTc Prolongation	Association with Torsades de Pointes
High risk		
Thioridazine	+++	+++
Haloperidol (IV)	+++	+++
Ziprasidone	+++	+
Moderate risk		
Fluphenazine	++	-
Haloperidol (PO/IM)	++	++
Iloperidone	++	-
Paliperidone	++	-
Risperidone	+	+
Low risk		
Asenapine	+	-
Lurasidone	+	-
Olanzapine	+	+
Quetiapine	+	+
Minimal risk		
Aripiprazole	-	-

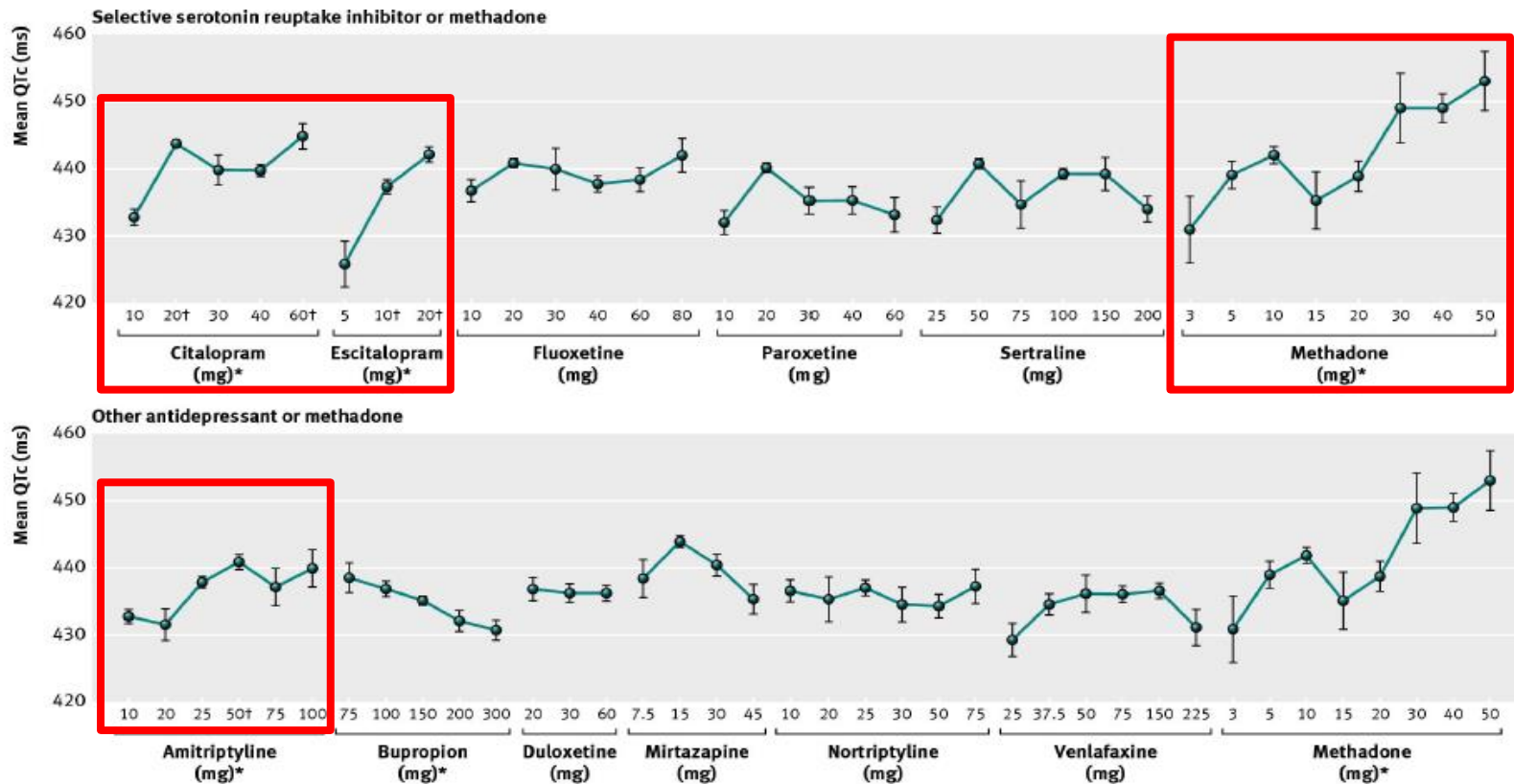
IV = intravenous; PO = orally; IM = intramuscularly.

* The relative risks for QTc prolongation may vary depending on dose, concomitant medications, and other medical illnesses.

AD : ce que l'on peut préciser

- Le potentiel torsadogène des AD est jugé < à celui des AP
- Effet dose-dépendant des AD sur l'↑ du QTc : variable

Etude transversale sur 20 ans de 38397 pts (données cliniques, ECG et de prescriptions)



AD Tricycliques : ce que l'on peut préciser

- AD tricycliques :
 - Des bloqueurs des canaux K^+ et Na^+ : effet « quinidine like »
 - Risque principal : troubles du rythme en cas de cardiopathie sous-jacente (notamment ischémique), ou de conduction
- Le potentiel torsadogène
 - Jusqu'en 2004, 13 cas de TdP rapportés dans la littérature (Vieweg WVR. Psychosomatics 2004;45:371-7)
 - Les tricycliques impliqués : amitriptyline et maprotiline (9 cas)
 - Augmentations les plus importantes du QTc : maprotiline
 - Facteurs de risque de TdP : systématiquement associés



Liste 3 du AZ-CERT

ISRS : ce que l'on peut préciser

- Profil de sécurité cardiaque plus favorable par rapport aux tricycliques en cas de cardiopathie ou de trouble de conduction cardiaque
- Cependant :
 - ISRS : bloqueurs de canaux potassiques, notamment de hERG (fluoxétine, citalopram)
 - Rares cas d'↑ du QTc ou de TdP publiés avec les ISRS (mis à part la paroxétine)
 - Actualité : le citalopram (escitalopram)

Recommandations citalopram/escitalopram

- Emanant initialement de la FDA (août 2011)
 - Augmentation dose-dépendante du QTc dans une étude ICH-14 chez le sujet sain vs placebo et moxifloxacine

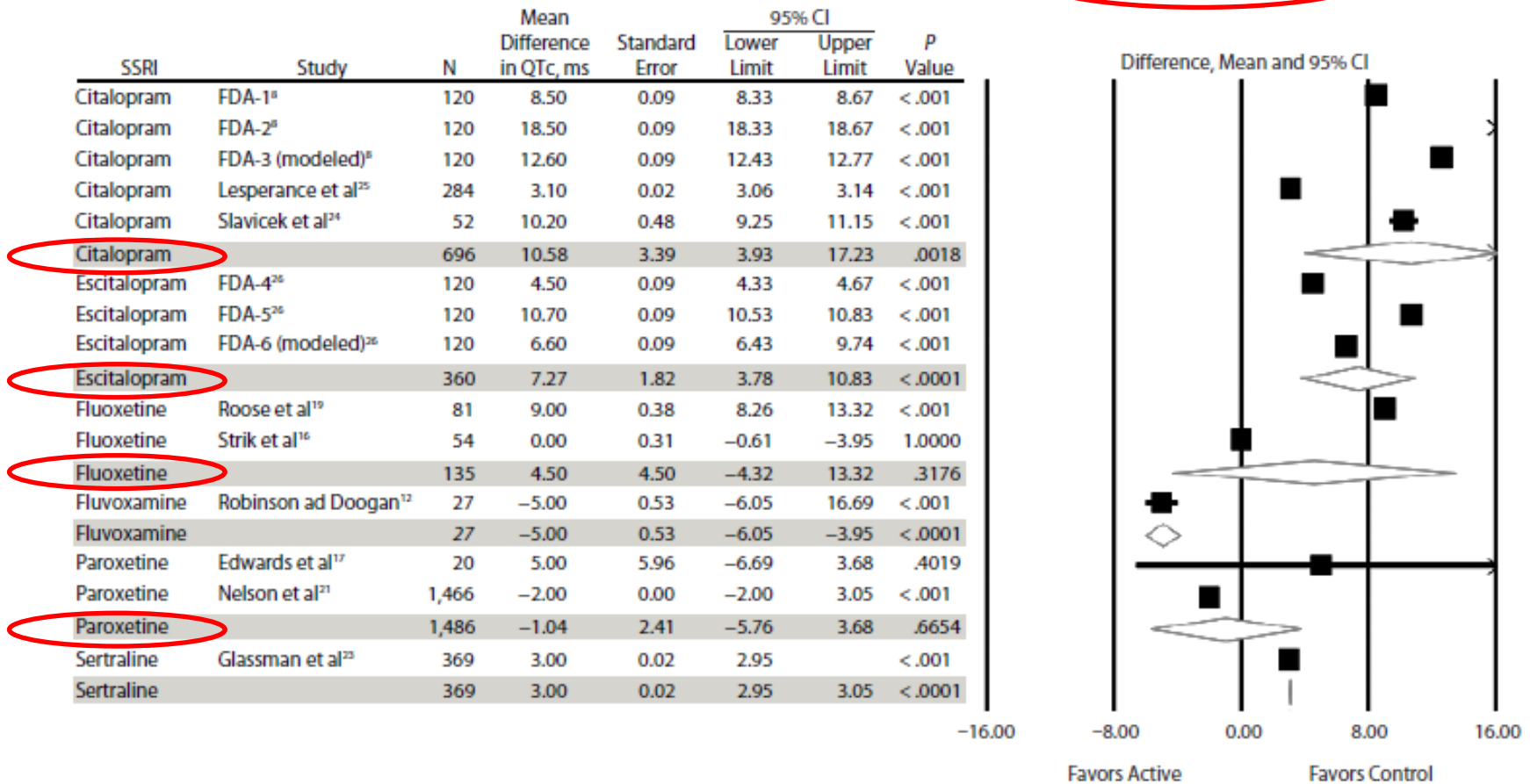
Medication	Dose	Change in QTc (95% CI), ms
Citalopram	20 mg	8.5 (6.2–10.8)
	40 mg†	12.6 (10.9–14.3)
	60 mg	18.5 (16.0–21.0)
Escitalopram	10 mg	4.5 (2.5–6.4)
	20 mg†	6.6 (5.3–7.9)
	30 mg	10.7 (8.7–12.7)

- Pas de preuves suffisantes d'un bénéfice à 60 mg/jour vs 40 mg
- Conséquences :
 - Limitation des doses à 40 et 20 mg/j
 - CI en cas de QT long congénital
 - Ass. Déc. avec les MTs allongeant le QT
- Recommandations EMA (ANSM) en 12/2011 : limitations de posologie + CI
 - En cas de QT long acquis ou congénital
 - Avec les Mts allongeant le QT
- Décisions très critiquées aux USA
- FDA en 03/2012 : ré-évaluation (Ass Déc dans le QT long cong.)
- En Europe : pas de ré-évaluation / l'information est-elle passée en France ?

ISRS : ce que l'on peut préciser

- Retentissement des ISRS sur le QTc
 - Méta-analyse récente (étude comparative vs placebo)

Figure 4. Effects of Individual Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) on QTc When Compared to Placebo



Conclusion pratique

Table 4. Prevention of Torsade de Pointes With Noncardiac Medications That Prolong the QT Interval

Risk	Definition	Screening ECG	Follow-Up ECG	Cardiologist Consultation	ECG Monitoring
Very low	No risk factors (Table 3) are present	Not required	Not required	Not required	Not required
Low	Women without risk factors	Not required	Not required	Not required	Not required
Medium	Heart disease	Advisable	Advisable	Advisable	Not required
High	Drug interactions*	Required	Required	Advisable	Questionable
Very high	History of LQTS†	Mandatory	Mandatory	Mandatory	Mandatory

NOTE. The recommendations presented in this article and summarized in this table reflect the authors' views. There are no controlled trials to support these recommendations.

*Administration of more than one drug that can cause QT prolongation or that may compete for a metabolic pathway should be avoided. If this is not possible, careful monitoring of the pre- and posttreatment electrocardiogram and repeated assessment of the potassium serum levels are warranted. However, the value of continuous electrocardiographic monitoring is questionable (see text).

†Administration of drugs that may prolong QT is contraindicated practically for patients with baseline long QT or who have experienced torsade de pointes when treated with other drugs (see text).
ECG, electrocardiogram.

Incluant une absence de mort(s) subite(s) chez des sujets jeunes dans la famille