

QT long et traitements en pédopsychiatrie



Dr Caroline Parrod, PH service de neonatologie, GHH
caroline.parrod@ch-havre.fr

Plan

- QT long congénital
- QT long acquis médicamenteux
- La problématique des traitements psychotropes
- Cas particuliers Methylphenidate et Atarax®



Le QT long: qu'est ce que c'est?

- Intervalle Qt sur ECG: temps nécessaire pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules
- QTc :par rapport a la FC / QTc prolongé > 440ms
- **QTL Hommes QTc >450ms et femmes > 460ms**
- Syndrome du QTL = QTL électrique et haut risque de TdP
- 2 syndromes: congénital ou acquis



- Prévalence du QTLc : 1/5000 à 1/2000 naissances
- A risque de troubles du rythme grave ventriculaires
□ syncopes, morts subites
- Morphologie cardiaque normale



QT long congénital et génétique

- **Canalopathie hereditaire**
 - **TAD** 95% : Romano Ward
 - TAR :
 - surdité congénitale :Jervell-Lange et Nielsen
 - autres
- Predominance feminine 2/3
- **Mutation des genes qui codent pour les proteines des canaux ioniques (K^+ et Na^+) des cellules cardiaques= canalopathies $\square$ anomalie de repolarisation du myocarde donc du QT**



- 17 genes identifiés
- 3 genes plus fréquemment mutés:
 - KCNQ1 (Kv1QT1 ou LQT1) }
 - KCNH2 (ou HERG ou LQT2) } : canaux potassiques
 - SCN5A (LQT3) : canal sodique cardiaque
- 20% de QTLc sans mutation identifiée
- Dépistage des apparentés au premier degré
- www.chu-nantes.fr/maladies-hereditaires-du-rythme-cardiaque



QT long et symptômes

- Aucun
- Malaises
- Syncopes
- **MS (TV polymorphe paroxystique) : 1er symptôme dans 15% des cas**
- Conditions: effort, émotion, stress sonore, prise de certains médicaments/ au repos
- Parfois nocturnes avec perte d urines
- Possibles dès la naissance , souvent entre 10-30 ans
- Souvent confondus avec Epilepsie



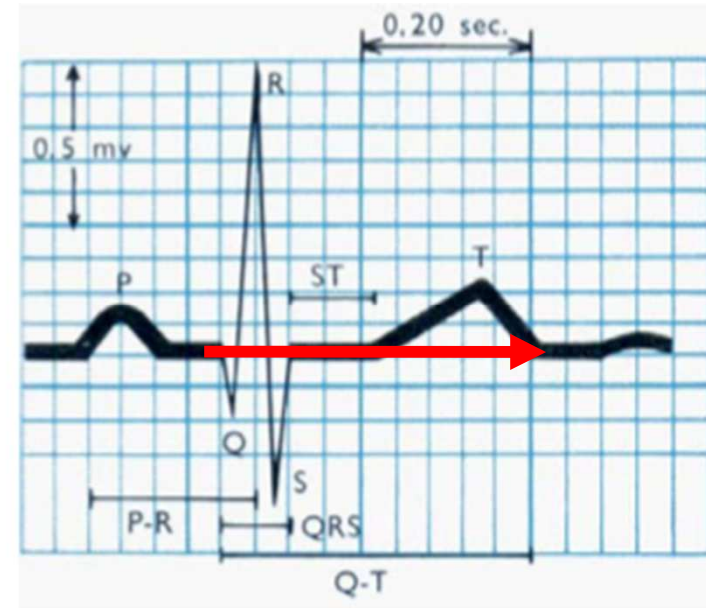
QT long diagnostic:

- ECG de base
- Mesure du QT
- Morphologie de l onde T depend du gene muté
- Holter ECG
- Epreuve d'effort
- Echographie cardiaque



Mesure du QT

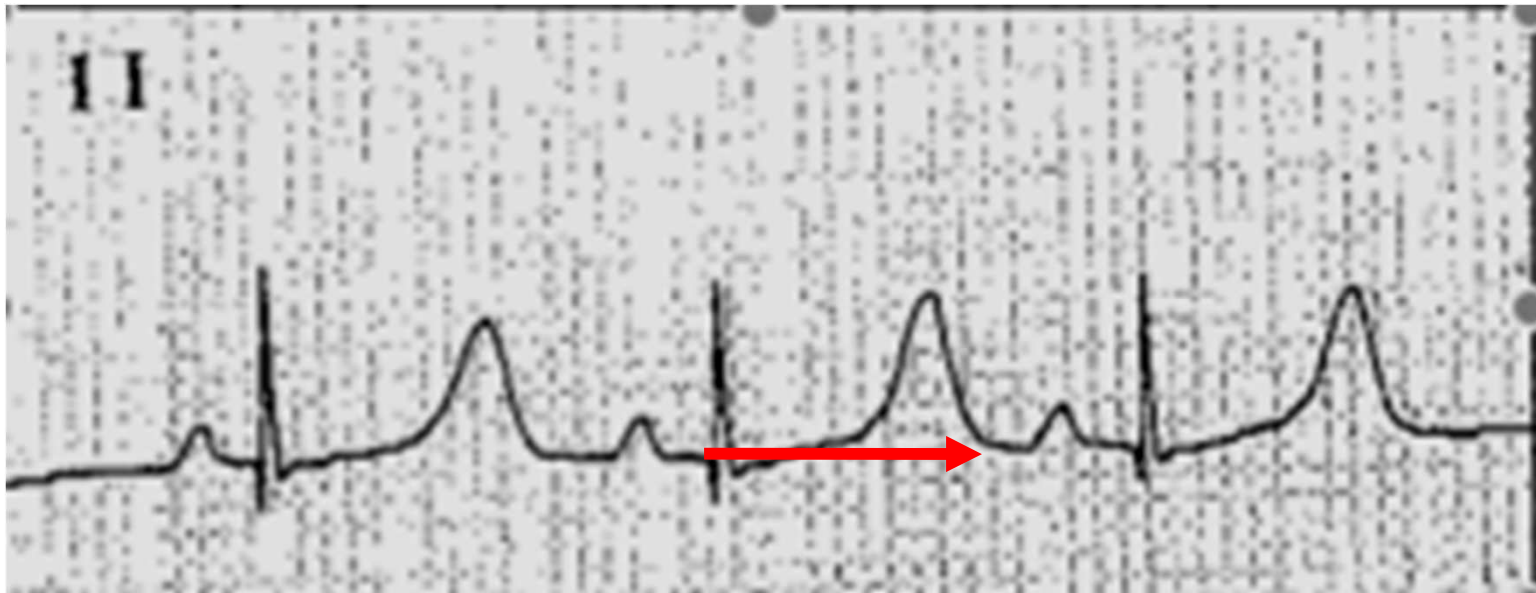
Figure 1 : Electrocardiogramme avec mesures des différents intervalles, dont l'intervalle QT (depuis le début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T). Il s'agit ici d'un sujet normal, avec intervalle QT de 360 msec.



- Temps nécessaire pour la depolarisation et la repolarisation des ventricules
- Debut du QRS= debut de la repolarisation
- Fin de l'onde T= fin de la repolarisation

ECG diagnostic

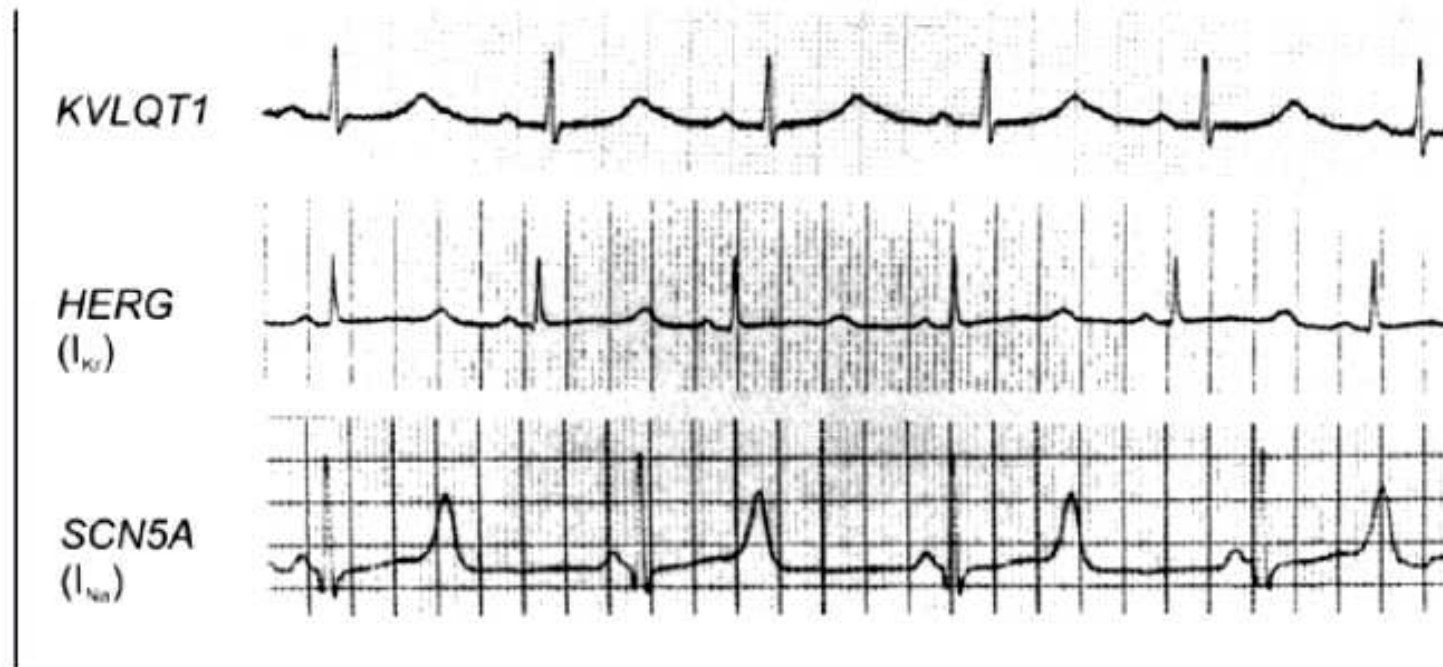
Formule de Bazett:
 $QT_c = QT_m / \sqrt{RR}$ précédent
pour FC > 60 bpm et < 140 bpm



www.mdcalc.com/corrected-qt-interval-qtc/).

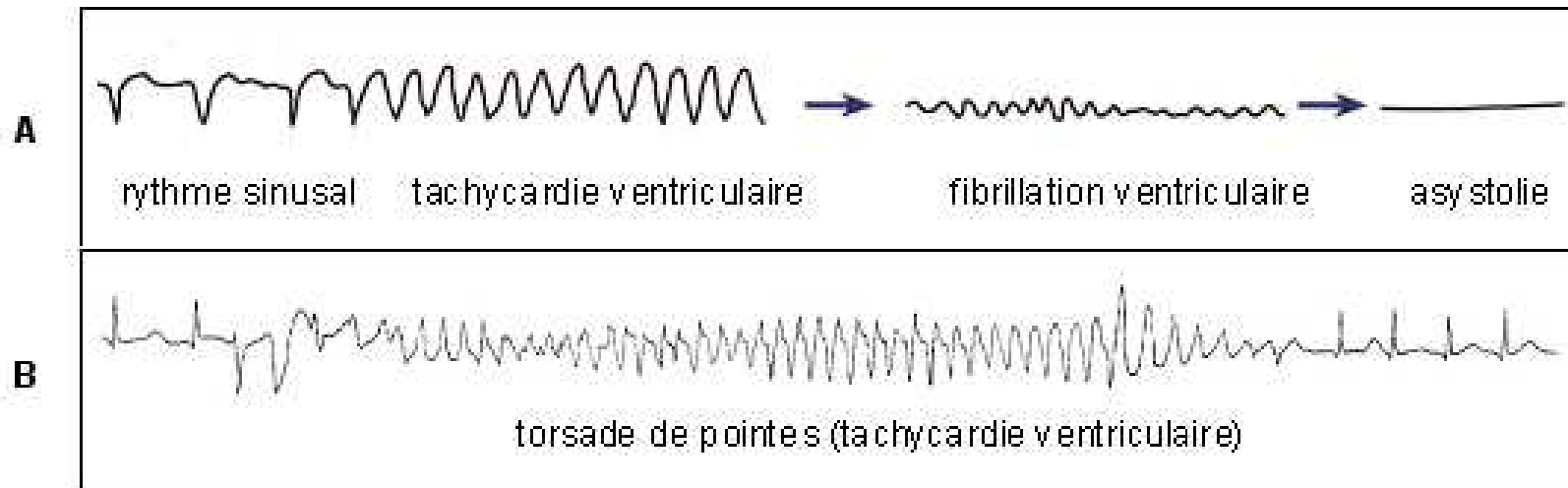
Morphologie Onde T

Figure 4 : Principales anomalies de morphologies de l'onde T correspondant aux 3 principales formes génétiques de syndrome du QTL.



Troubles du rythme ventriculaires

- Risque de Torsade de pointe (Tdp) si $QTc > 500$ ms
 - BJ Drew, Jam coll Cardiol 2010



Torsade de pointe



QT long congénital: prise en charge

- CI des sports de compétitions
- Traitement par bêtabloquants:
 - réduisent significativement le risque de MS
 - même si pas de symptômes
- DAI
- Eviction des médicaments allongeant le QT:
 - Contre indiqués
 - Déconseillés
 - A utiliser avec précaution
- www.cardiogen.aphp.fr www.qtdrugs.org
- www.crediblemeds.org



Formes acquise du QT long

- Même présentation électrique et clinique
- Prévalence des QT L acquis 22% a 35%
(Etudes services urgences adultes et médecine interne)
 - **MW Seftchick PH Adler M Hsieh** *The prevalence and factors associated with QTc prolongation among emergency department patients. Ann Emerg Med 2009*
 - **M Pasquier O Pantet O Hugli** *Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. Intern Med J 2012*
- **Première cause : MEDICAMENTS: 135 médicaments responsables**
- Autres: toxiques, métaboliques, etc

QT long acquis medicamenteux

- Le risque de QTL medicamenteux est dose dependante (sauf exception)
- Risque de TdP si $QT_c > 500$ ms et/ou $> 60-70$ ms, rapidement
- Le risque de Tdp pas toujours // duree du QTL , propre a chaque molecule



Médicaments à risque de Tdp



Principes actifs	Noms de spécialité	Classe/effet particularité	Principes actifs	Noms de spécialité	Classe/effet particularité
Médicaments à risque de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue prolonge l'intervalle QT et est à risque de provoquer des torsades de pointe (TdP))			Clozapine	Clopin Léponex	Antipsychotique
Amiodarone	Cordarone	Antiarythmique	Dronédarone	Multaq	Antiarythmique
Chloroquine	Nivaquine	Antimalarique	Foscarnet	Foscavir	Antiviral : VIH
Clarithromycine	Klacid	Antibiotique	Lévofloxacine	Tavanic	Antibiotique
Chlorpromazine	Chlorazin	Antipsychotique/ antiémétique	Lithium	Litarex, Lithiofor Priadel retard Quilonorm/- retard	Antimaniaque
Dompéridone	Motilium	Antinauséeux	Octréotide	Sandosatin	Analogue de la somatostatine
Dropéridol	Dropéridol Sintetica	Antiémétique/antagoniste dopaminergique	Ondansétron	Zofran	Antiémétique
Erythromycine	Erythrocline Eryaknen	Antibiotique ; procinétique	Quétiapine	Seroquel	Antipsychotique
Halopéridol	Haldol	Antipsychotique	Risperidone	Risperdal	Antipsychotique
Ibutilide	Corvert	Antiarythmique	Tacrolimus	Prograf	Immunosuppresseur
Méthadone	Kétalgine Méthadone Streuli	Opiacé	Tamoxifène	Nolvadex, Tamec 20	Antioestrogène
Moxifloxacine	Avalox	Antibiotique	Vardénafil	Levitra	Inhibiteur phosphodiesterase
Pentamidine	Pentacarinat	Anti-infectieux	Venlafaxine	Efexor	Antidépresseur
Quinidine	Cardioquin	Antiarythmique	Voriconazole	Vfend	Antifongique
Sotalol	Sotalex	Antiarythmique	Médicament avec risque conditionnel de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue prolonge l'intervalle QT et est à risque de provoquer des TdP, mais seulement dans certaines conditions (surdosage, interactions...))		
Médicament avec possible risque de torsades de pointe (il existe des preuves que le médicament utilisé dans l'indication reconnue peut prolonger le QT, mais pas d'évidence d'un risque augmenté de TdP lors d'une utilisation adéquate du médicament)			Ciprofloxacine	Ciproxine	Antibiotique
Alfuzosine	Xatral	Alpha I -bloqueur	Citalopram	Seropram	Antidépresseur
Amantadine	Symmetrel PK-Merz	Dopaminergique	Fluconazole	Diflucan	Antifongique
Atazanavir	Reyataz	Inhibiteur de la protéase : VIH	Fluoxétine	Fluctine	Antidépresseur
Azithromycine	Zithromax	Antibiotique	Sertraline	Zoloft	Antidépresseur
Chloral hydrate	Nervifène	Sédatif, hypnotique	Triméthoprimé/ sulfamé- thoxazole	Bactrim	Antibiotique

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 (Melléil)	Antipsychotique	1959	2005
Térodiline (Mictrol)	Incontinence urinaire	1983	1991
Terfénaire (Teldane)	Antihistaminique	1985	2002
Astémizol (Hismanal)	Antihistaminique	1988	1999
Cisapride (Prepulsid)	Procinétique gastro-œsophagien	1993	2001
Grépaflouxacine (Raxar)	Antibiotique	1998	2003
Sertindole (Serdolect)	Antipsychotique	1997 réintroduction 2006	1998

Patient psychiatrique et traitement psychotropes: FDR de QTL médicamenteux

- QTL dose dependant
- Psychotropes = Médicaments à risque d'allonger le QT
- Comment? Action pharmacodynamique sur plusieurs canaux ioniques (blocage des canaux potassiques pendant la repolarisation ventriculaire)
- Situations à risque en psychiatrie: □effet proarythmogène
 - Polymédication, interactions médicamenteuses
 - Abus de substance (OH, cocaïne)
 - Methadone
 - Désordres ioniques(hypo K⁺, hypo Mg)
 - Atcd CV
 - QTL congénital



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)	Risperidone (Risperdal)	Amisulpride (Solian)
S-Méthadone	Quétiapine (Seroquel)	Aripiprazole (Abilify)

Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant

- La prevalence des troubles psychiatriques invalidants: 20%
- Indications plus larges
- Prevalence de prescriptions: 0,65% si < 4 ans et 4% si adolescent
- Les plus prescrits en France: Antidepresseurs, NLP, anxyolitiques, psychostimulants



Règles de prescriptions des antipsychotiques chez l'enfant

- Moins d'études pédiatriques (contraintes éthiques et économiques)
- Seconde génération (APS) mais souvent prescrits hors AMM
- Métabolismes différents
- Plus sensibles aux effets indésirables que les adultes?



Troubles de l'attention et hyperactivité (TDAH)

- Prévalence en augmentation chaque année
- Traitement par psycho stimulants: Effets indésirables adrénergiques
- Plus de 2,7 millions d'enfants traités par an au USA

Metylphenidate

- Seul psycho stimulant avec AMM en France
- TDAH > 6 ans
- Agoniste dopaminergique
- Ritaline®, Medikinet®, Concerta®, Quasym®
- Traitements associes+++
- Avant traitement: Examen et interrogatoire



CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE ET FŒTALE

Dr Elise BARRE
Dr Isabelle DURAND
Dr Tristan HAZELZET
Dr Sophie LETY
Dr Caroline PARROD

Secrétariat :

☎ : 02.32.88.87.55
Fax : 02.32.88.81.88

Hôpital Charles Nicolle

1, rue de Germon
76031 Rouen cedex

prénom.nom@chu-rouen.fr

Consultation
Echocardiographie Doppler
Echocardiographie fœtale

Selon les recommandations de l'HAS reprises par l'article rédigé par l'équipe de l'unité médicale de cardiologie pédiatrique et congénitale du CHU de la Timone à Marseille et publié dans les archives de pédiatrie (1) aucune instance à l'heure actuelle ne préconise de réaliser un ECG et à fortiori une consultation de cardiologie pédiatrique systématique avant un traitement par Méthylphénidate®.

Il est conseillé de pratiquer un ECG si les antécédents suggèrent un risque majoré de mort subite.(2) Il vous appartient de réaliser un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de facteurs de risque de mort subite (cf tableau ci-dessous). Si tel est le cas, nous vous demandons de nous adresser un courrier détaillé mentionnant ces facteurs de risque et nous verrons l'enfant en consultation si nous confirmons qu'il présente effectivement un risque majoré de mort subite.

Dr Sophie LETY
Dr Caroline PARROD

Dr Agathe RAYNAL

(1) E.Ariès, F. El Louali, C.Ovaert ECG avant administration de Ritaline® : est-ce utile ? Arch Pediatr 2017;24: 692-697

(2) F.Bange, M-F. le Heuzey, E. Acquaviva R. Delorme, M-C. Mouren : risques cardiovasculaires et conduite à tenir dans le traitement du trouble déficit de l'attention/hyperactivité avec le méthylphénidate. Arch Pediatr 2014 ;21 :108-112



(1) E.Ariès, F. El Louali, C.Ovaert ECG avant administration de Ritaline® : est-ce utile ? Arch Pediatr 2017;24: 692-697

(2) F.Bange, M-F. le Heuzey, E. Acquaviva R. Delorme, M-C. Mouren : risques cardiovasculaires et conduite à tenir dans le traitement du trouble déficit de l'attention/hyperactivité avec le méthylphénidate. Arch Pediatr 2014 ;21 :108-112

Avis cardiologique avant la première prescription de Methylphenidate ssi:

- ATCD perso: dyspnée d effort (sans asthme ou obésité), PDC ou convulsion a l effort ou si émotion
- ATCD familial: MSI < 40 ans, y compris MS nourrisson, noyade ou accident inexplicés(parents 1er ou 2em degré)
- ATCD perso ou familial de maladie CV non ischémique: QTL et autre arythmies, WPW, CMP, transplantation cardiaque, HTAP, accidents inexplicue, DAI
- EC: SS, HTA

Hydroxyzine (ATARAX®)

- Date initiale AMM nationale: 16/08/1988
- Extension d'AMM : 30/08/2006 insomnies d'endormissement
- Mai 2014: nouvelles data experimentales et de pharmacovigilance internationales sur les risques CV potentiels
- Mecanisme: bloque les canaux HERG: risque potentiel de Δ QT et d'arythmies cardiaques
- En France: deja CI chez les patients QTL congenital ou acquis



Rectificatif AMM Hydroxyzine 09/11/2015

- CI chez QTL congenital ou acquis connu et a risque d'allongement du QT
- A dose efficace la plus faible et pendant la duree la plus courte
- Dose max adulte 100 mg/j
- Dose max enfant 2/mg/Kg/j jusqu a 40Kg
- Precautions si **medicaments** associes a risque de bradycardie, hypokaliemie ou traitement associé a risque de QTL
- www.ansm.sante.fr
- ECG?

WWW.crediblemeds.org

- Site/ application sur QTL et precautions therapeutiques
- 4 categories de risque: Risque connu/ Risque possible/ Risque conditionnel/ Risque special
- 2014, Hydroxyzine ajoutée a la liste des drogues a risque conditionnel de TdP :
 - DHEL (hypo K⁺ ou hypo Mg)
 - Bradycardie extrême
 - Traitement associe a risque de QTL
- CI si QTLc connu
- ECG: pas d indication si prémédication simple une fois



 [SEARCH DRUGS on QTdrugs LISTS](#)

[QTdrugs and Long QT Syndrome](#)

 [Read about TdP Risk Categories](#)

 [Read about Long QT Syndrome and ...](#)

[Taking Medicines in Congenital LQTS](#)

 [Info on cLQTS and Drug Risk](#)

[About CredibleMeds](#)

 [Donate to CredibleMeds](#)

 [About](#)





Known Risk of TdP - These drugs prolong the QT interval **AND** are clearly associated with a known risk of TdP, even when taken as recommended.



Possible Risk of TdP - These drugs can cause QT prolongation **BUT** currently lack evidence for a risk of TdP when taken as recommended.



Conditional Risk of TdP - These drugs are associated with TdP **BUT** only under certain conditions of their use (e.g. excessive dose, in patients with conditions such as hypokalemia, or when taken with interacting drugs) OR by creating conditions that facilitate or induce TdP (e.g. by inhibiting metabolism of a QT-prolonging drug or by causing an electrolyte disturbance that induces TdP).



Drugs to Avoid in Congenital Long QT - These drugs pose a high risk of TdP for patients with CLQTS and include all those in the



Home



Risks



LQTS



DTA



Donate



About



Settings



Drug Details



Brand Names (partial list) : Atarax, Vistaril, Aterax, Alamon, Durrax, Equipose, Masmoran, Orgatrax, Paxistil Quiness, Tran-Q, Tranquizine



Medical Use : Allergic reaction, anxiety disorders



TdP Risk Category : "Conditional risk of TdP" and



"Drug to Avoid for cLQTS patients, if possible"



Route given : oral, injection



ECG recommendations in Drug Label : Monitor QT in certain patients



Warning in Drug Label for use with congenital LQTS : None



Contraindicated concomitant



Home



Risks



LQTS



DTA



Donate



About



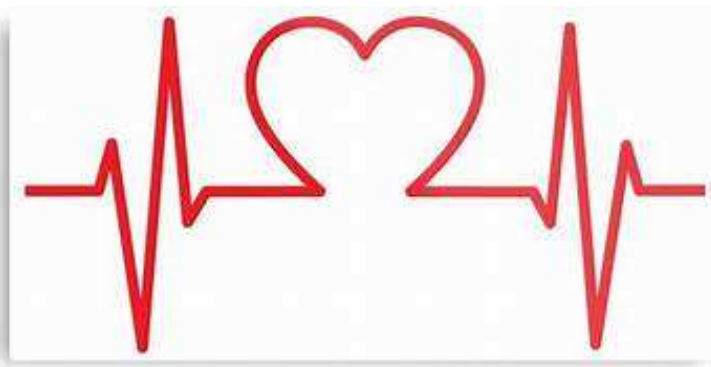
Settings

CONCLUSION

Conduite pratique QTL et traitements pedo psy

- QTL congenital : consulter les listes de médicaments ci
- Eviter les traitement a risque de TdP
- Eviter l'association des traitement □QTL
- Recherche de la dose minimale efficace
- Si statut inconnu: ATCD familiaux, symptômes
- Pas d ecg pour le methylphenidate si tout est ok
- Pas d ecg sur une prémédication simple d'hydroxyzine

Merci...



CONSENSUS D'EXPERTS SUR LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES

Prise en charge du QT long

www.chu-nantes.fr/maladies-hereditaires-du-rythme-cardiaque.

- www.anism.sante.fr.
- www.cardiogen.aphp.fr
www.qtdrugs.org
- **www.crediblemeds.org**

Données ECG	Points
A – QTc 480 ms 460-479 ms 450-459 ms (masculin)	3 2 1
B – QTc 480 ms à la 4ème minute de récupération du test d'effort	1
C – Torsade de pointes	2
D – Alternance onde T	<u>1</u>
E – T double bosse dans 3 dérivations	1
F – Bradycardie / âge	0.5

Histoire clinique		Points
A - Syncope Avec stress Sans stress		2
		1
B - Surdité congénitale		0.5
Antécédents familiaux		Points
A - Membres de la famille avec SQTl		1
B - MS 30 ans chez les apparentés 1er degré		0.5

SCORE
1 point : faible probabilité de SQTl 1.5 à 3 points : probabilité intermédiaire de SQTl > 3 points : probabilité élevée

1. Le SQTL est diagnostiqué :

- a.** En présence d'un score de risque > 3 en l'absence d'une cause secondaire à l'allongement du QT, et/ou
- b.** En présence d'une mutation pathogène dans un des gènes du SQTL quelle que soit la valeur du QTc, ou
- c.** En présence d'un QTc ≥ 480 ms sur l'ECG 12 dérivations et en l'absence d'une cause secondaire d'allongement du QT.

2. Le SQTL peut être diagnostiqué en présence d'un QTc ≥ 460 ms sur l'ECG 12 dérivations chez un patient ayant présenté une syncope inexpliquée en l'absence de cause secondaire à l'allongement du QT et en l'absence d'une mutation pathogène.

Suspicion QT long

