

# QT long et traitements en pédopsychiatrie



Dr Caroline Parrod, PH service de neonatologie, GHH  
[caroline.parrod@ch-havre.fr](mailto: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](http://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



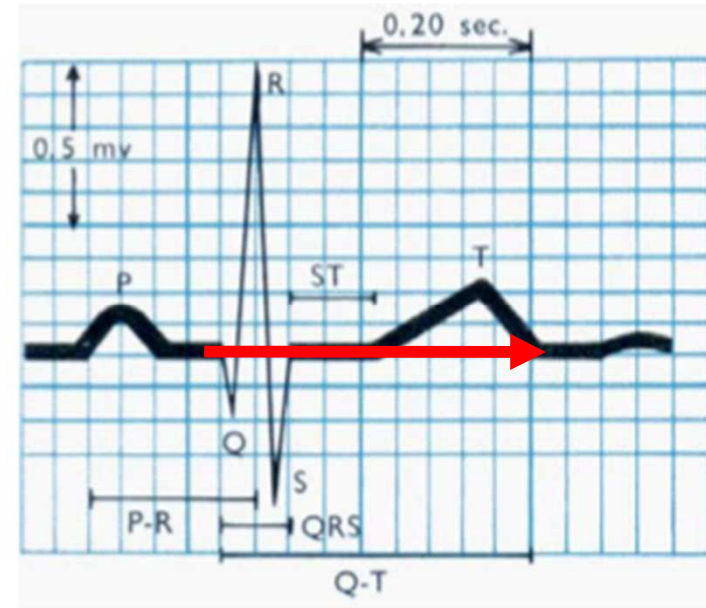
# QT long diagnostic:

- 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

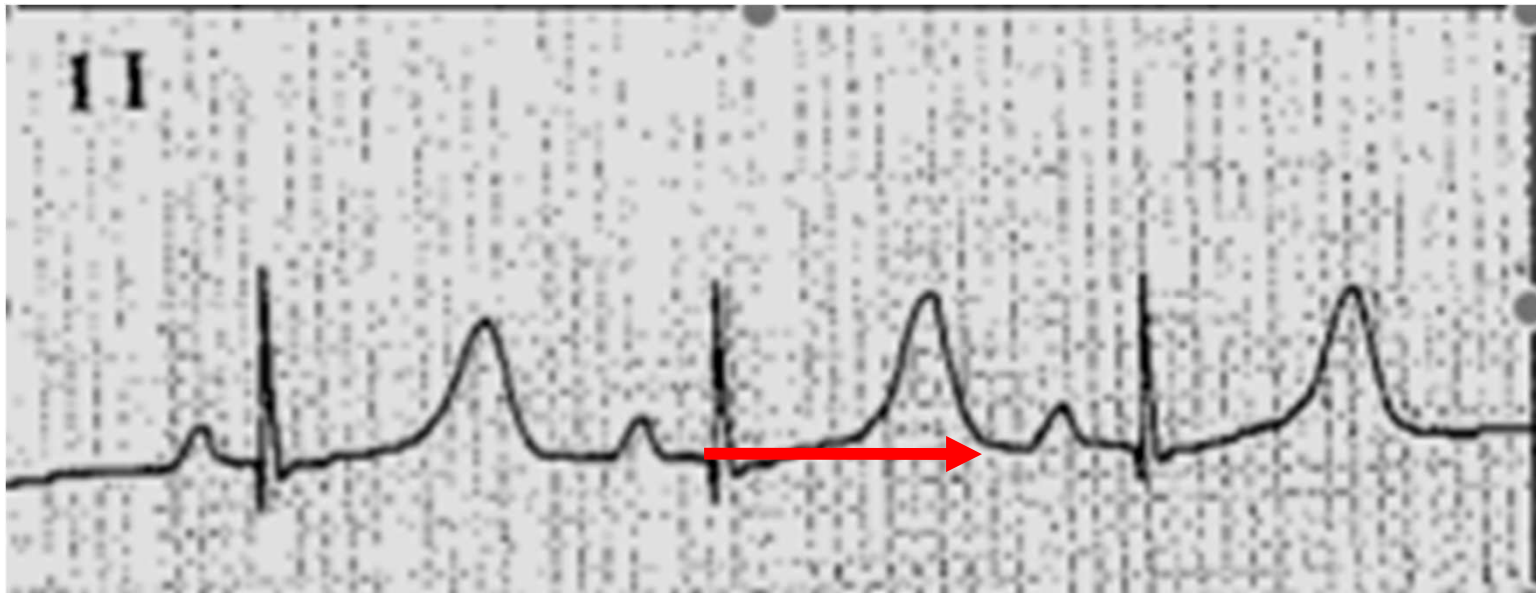
**Figure 1 : Electrocardiogramme avec mesures des différents intervalles, dont l'intervalle QT (depuis le début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T). Il s'agit ici d'un sujet normal, avec intervalle QT de 360 msec.**



- 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

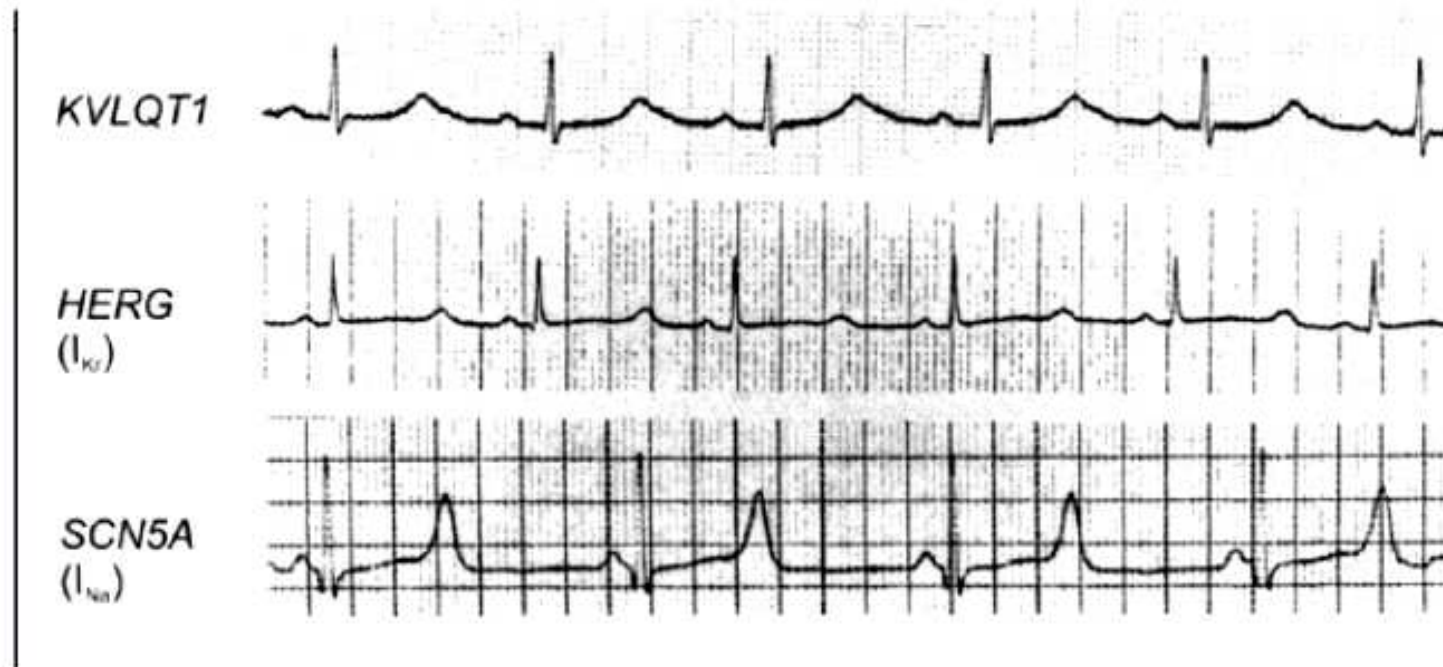
Formule de Bazett:  
 $QT_c = QT_m / \sqrt{RR}$  précédent  
pour FC > 60 bpm et < 140 bpm



[www.mdcalc.com/corrected-qt-interval-qtc/](http://www.mdcalc.com/corrected-qt-interval-qtc/)).

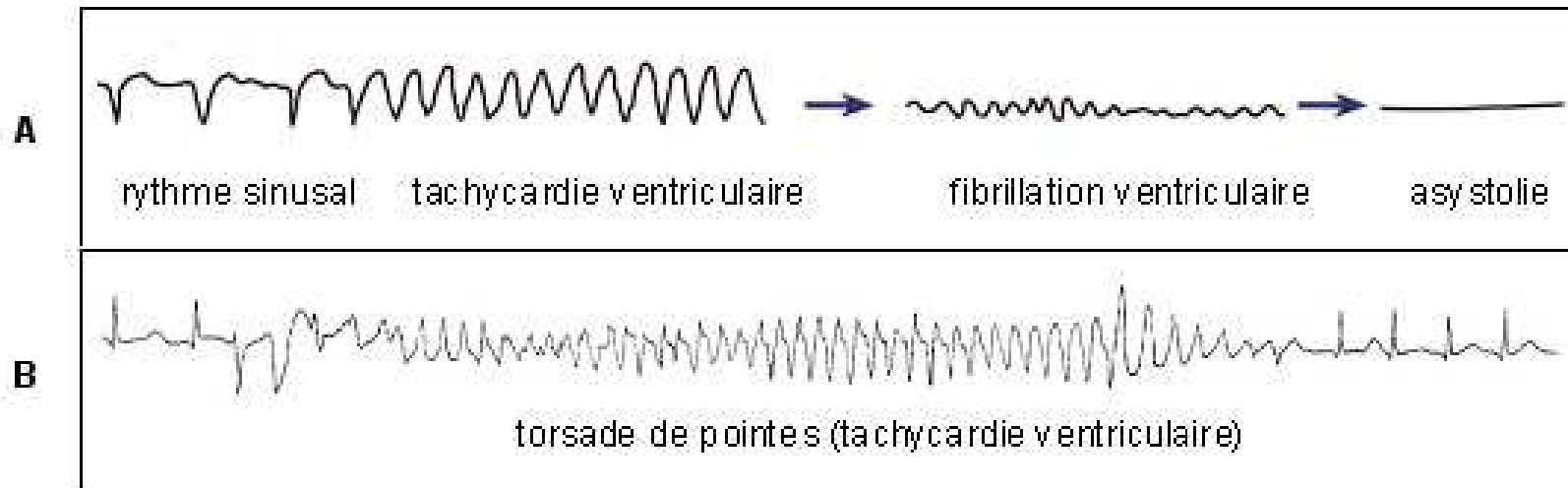
# Morphologie Onde T

**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](http://www.cardiogen.aphp.fr) [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)
- [www.crediblemeds.org](http://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      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Médicaments à risque de torsades de pointe</b><br>(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<br>Léponex                                          | Antipsychotique                 |
| Amiodarone                                                                                                                                                                                                                                                       | Cordarone                      | Antiarythmique                             | Dronédarone                                                                                                                                                                                                                                                                           | Multaq                                                     | Antiarythmique                  |
| Chloroquine                                                                                                                                                                                                                                                      | Nivaquine                      | Antimalarique                              | Foscarnet                                                                                                                                                                                                                                                                             | Foscavir                                                   | Antiviral : VIH                 |
| Clarithromycine                                                                                                                                                                                                                                                  | Klacid                         | Antibiotique                               | Lévofloxacine                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tavanic                                                    | Antibiotique                    |
| Chlorpromazine                                                                                                                                                                                                                                                   | Chlorazin                      | Antipsychotique/<br>antiémétique           | Lithium                                                                                                                                                                                                                                                                               | Litarex, Lithiofor<br>Priadel retard Quilonorm/-<br>retard | Antimaniaque                    |
| Dompéridone                                                                                                                                                                                                                                                      | Motilium                       | Antinauséeux                               | Octréotide                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sandosatin                                                 | Analogue de la<br>somatostatine |
| Dropéridol                                                                                                                                                                                                                                                       | Dropéridol Sintetica           | Antiémétique/antagoniste<br>dopaminergique | Ondansétron                                                                                                                                                                                                                                                                           | Zofran                                                     | Antiémétique                    |
| Erythromycine                                                                                                                                                                                                                                                    | Erythrocline<br>Eryaknen       | Antibiotique ;<br>procinétique             | Quétiapine                                                                                                                                                                                                                                                                            | Seroquel                                                   | Antipsychotique                 |
| Halopéridol                                                                                                                                                                                                                                                      | Haldol                         | Antipsychotique                            | Risperidone                                                                                                                                                                                                                                                                           | Risperdal                                                  | Antipsychotique                 |
| Ibutilide                                                                                                                                                                                                                                                        | Corvert                        | Antiarythmique                             | Tacrolimus                                                                                                                                                                                                                                                                            | Prograf                                                    | Immunosuppresseur               |
| Méthadone                                                                                                                                                                                                                                                        | Kétalgine<br>Méthadone Streuli | Opiacé                                     | Tamoxifène                                                                                                                                                                                                                                                                            | Nolvadex, Tamec 20                                         | Antioestrogène                  |
| Moxifloxacine                                                                                                                                                                                                                                                    | Avalox                         | Antibiotique                               | Vardénafil                                                                                                                                                                                                                                                                            | Levitra                                                    | Inhibiteur<br>phosphodiesterase |
| Pentamidine                                                                                                                                                                                                                                                      | Pentacarinat                   | Anti-infectieux                            | Venlafaxine                                                                                                                                                                                                                                                                           | Efexor                                                     | Antidépresseur                  |
| Quinidine                                                                                                                                                                                                                                                        | Cardioquin                     | Antiarythmique                             | Voriconazole                                                                                                                                                                                                                                                                          | Vfend                                                      | Antifongique                    |
| Sotalol                                                                                                                                                                                                                                                          | Sotalex                        | Antiarythmique                             | <b>Médicament avec risque conditionnel de torsades de pointe</b><br>(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...)) |                                                            |                                 |
| <b>Médicament avec possible risque de torsades de pointe</b><br>(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<br>PK-Merz           | Dopaminergique                             | Fluconazole                                                                                                                                                                                                                                                                           | Diflucan                                                   | Antifongique                    |
| Atazanavir                                                                                                                                                                                                                                                       | Reyataz                        | Inhibiteur de la protéase :<br>VIH         | Fluoxétine                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fluctine                                                   | Antidépresseur                  |
| Azithromycine                                                                                                                                                                                                                                                    | Zithromax                      | Antibiotique                               | Sertraline                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zoloft                                                     | Antidépresseur                  |
| Chloral hydrate                                                                                                                                                                                                                                                  | Nervifène                      | Sédatif, hypnotique                        | Triméthoprime/<br>sulfamé-<br>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<br>réintroduction<br>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<sup>+</sup>, 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<br>(Serdolect)            | Antidépresseurs tricycliques<br>exemple : amitriptyline<br>(Tryptizol) | ISRS<br>Exemple, citalopram<br>(Seropram)          |
| Halopéridol (Haldol)                 | Venlafaxine (Efexor)                                                   | Tétracycliques<br>Exemple : miansérine<br>(Tolvon) |
| Dropéridol<br>(Droperidol sintetica) | Clozapine (Léponex)                                                    | Moclobémide<br>(Aurorix)                           |
| Pimozide (Orap)                      | Olanzapine (Zyprexa)                                                   | Lithium (Lithiofor)                                |
| Chlorpromazine<br>(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: Antidepressseurs, 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 associés+++
- Avant traitement: Examen et interrogatoire



## CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE ET FŒTALE

Dr Elise BARRE

Dr Isabelle DURAND

Dr Tristan HAZELZET

Dr Sophie LETY

Dr Caroline PARROD

Consultation

Echocardiographie Doppler

Echocardiographie fœtale

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

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  $\Delta$ 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](http://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<sup>+</sup> 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**



# 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](http://www.chu-nantes.fr/maladies-hereditaires-du-rythme-cardiaque).**

- [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr).
- [www.cardiogen.aphp.fr](http://www.cardiogen.aphp.fr)  
**[www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)**
- **[www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)**

| Données ECG                                                      | Points      |
|------------------------------------------------------------------|-------------|
| A – QTc<br>480 ms<br>460-479 ms<br>450-459 ms (masculin)         | 3<br>2<br>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<br>Avec stress<br>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                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1 point</b> : faible probabilité de SQTl<br>1.5 à 3 points : probabilité intermédiaire de SQTl<br>> 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  $\geq 480$  ms sur l'ECG 12 dériviations et en l'absence d'une cause secondaire d'allongement du QT.

**2.** Le SQTL peut être diagnostiqué en présence d'un QTc  $\geq 460$  ms sur l'ECG 12 dériviations 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

