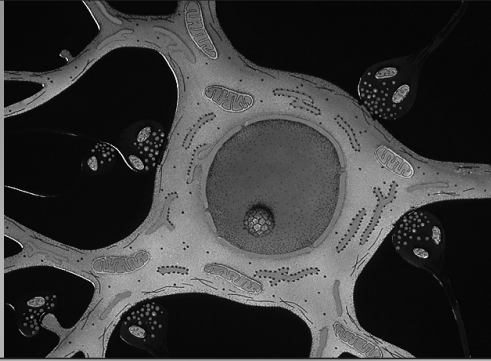


Supplément à Neurone 2003; Vol 8 (N°5)

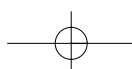
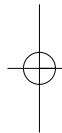
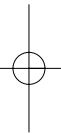
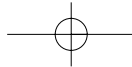


Allongement de l'intervalle QTc et antipsychotiques

Floris M¹,
Lecompte D¹,
Mertens C¹,
Mallet L¹,
De Nayer A¹,
Vandendriessche F¹,
Liessens D¹,
Detraux J¹,
Hamoir V²

Editeur responsable: V Leclercq - Avenue des Fougères 6 - 1950 Kraainem

1. Membres du Belgian Discussion Board on Activation in Antipsychotic Treatment
2. Cardiologue, Clinique Notre Dame



Introduction

Certains antipsychotiques, comme de nombreux autres types de médicaments, provoquent un allongement problématique de l'intervalle QT corrigé (QTc), qui a récemment attiré l'attention de la communauté médicale [en particulier, la FDA (*Food and Drug Administration*)] et d'autres autorités régulatrices en matière d'enregistrement des médicaments (1). L'allongement de l'intervalle QTc prédispose l'individu à des arythmies ventriculaires potentiellement dangereuses. Lorsque l'intervalle QTc dépasse environ 450msec pour les hommes adultes et 470msec pour les femmes adultes (2), le risque d'arythmie cardiaque, notamment sous forme de torsade de pointes (TdP) et de fibrillation ventriculaire, augmente considérablement. Des valeurs d'intervalle QTc supérieures ou égales à 500msec sont généralement considérées comme dangereuses (3), car elles sont associées à la mort subite et l'asystole.

Les personnes souffrant de schizophrénie semblent avoir un risque plus élevé de morbidité et de mortalité cardiovasculaire que la population générale, sans doute en raison de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, notamment le tabagisme, une prise alimentaire plus réduite, une vie plus sédentaire et une plus grande probabilité d'alcoolisme et de toxicomanie (par exemple, les "odds ratios" ajustés pour l'arythmie sont de 1,5, pour la syncope de 4,0, pour l'accident vasculaire cérébral (AVC) de 2,1) (4-7). Comme certains antipsychotiques semblent avoir un effet indésirable sur le système cardiovasculaire et risquent donc d'augmenter la prévalence de mortalité et morbidité due aux événements cardiovasculaires, des informations sur l'innocuité et la tolérance des antipsychotiques sont cliniquement importantes.

Électrophysiologie du coeur

Génération de l'activité électrique

Des impulsions cardiaques, ou courants électriques, stimulent le coeur pour activer le cycle cardiaque. Au cours de ce processus, le sang circule dans les oreillettes, en le pompant dans les ventricules, qui, à leur tour, pompent le sang vers les poumons ou le reste du corps.

Chaque battement du coeur est initié par une dépolarisation électrique spontanée des cellules formant le noeud sinusal. Le signal électrique traverse les oreillettes pour atteindre le noeud atrioventriculaire (AV). Il est retardé à ce point (intervalle PR sur l'ECG). Puis, l'impulsion d'activation traverse très rapidement le faisceau de His, les branches droite et gauche du faisceau et les fibres de Purkinje pour atteindre le myocarde ventriculaire. La dépolarisation électrique des oreillettes (onde P) et des ventricules (complexe QRS) est enregistrée sur la surface du corps par l'électrocardiogramme (ECG). L'onde T représente la repolarisation ventriculaire. L'ECG est la somme de tous les événements électriques dans le coeur.

Physiologie des canaux ioniques

L'impulsion électrique dans le coeur englobe le passage des ions dans les canaux ioniques (8).

Les cellules myocardiques au repos présentent une différence potentielle entre l'intérieur et l'extérieur d'environ -90mV (le potentiel de membrane au repos); en effet, la concentration des ions négatifs est plus élevée à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur. Si la différence de tension atteint le seuil de -60mV, un potentiel d'action à auto-perpétuation se déclenche (9). Le potentiel d'action normal est composé des cinq phases suivantes (**Figure 1**), qui sont le résultat des flux d'ions passifs rétrogradant les gradients électrochimiques établi par les pompes ioniques actives et les mécanismes d'échange. Chaque ion passe d'abord par ses propres canaux ioniques (8, 9, 11).

Le QTc et l'électrocardiogramme

Comme indiqué précédemment, l'onde électrique de la dépolarisation* des oreillettes et des ventricules est enregistrée à la surface du corps par l'ECG. La dépolarisation ventriculaire produit une forme d'onde relativement courte sur l'ECG. La

repolarisation** du myocarde ventriculaire est représentée sur l'ECG par une onde plus longue. Lorsque les cellules sont au repos, l'enregistrement de l'ECG trace une ligne de référence plate (12).

Ainsi, l'onde électrique initiale de chaque cycle cardiaque est l'onde P, qui représente la propagation de la dépolarisation dans les oreillettes. Le complexe QRS reflète la dépolarisation ventriculaire. Parfois, l'onde T est suivie d'une petite déviation verticale (l'onde U). Le segment ST est l'intervalle entre la fin de la dépolarisation ventriculaire et le début de la repolarisation ventriculaire. L'intervalle QT mesure la durée entre le début de la dépolarisation ventriculaire et la fin de la repolarisation ventriculaire (12).

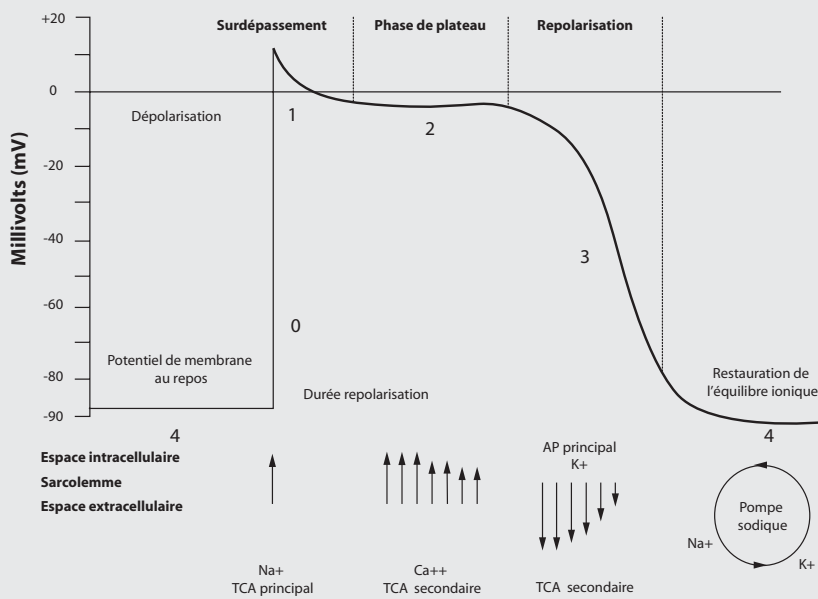
L'intervalle QT est mesuré entre le début du complexe QRS (l'onde Q ou l'onde R, lorsqu'il n'y a pas d'onde Q) et la fin de l'onde T (**Figures 2 et 3**).

Il est mesuré en millisecondes (msec). Les valeurs normales de l'intervalle QT varient selon l'âge, le sexe, l'état émotionnel (par la modulation autonome), le rythme circadien (valeurs maximales le matin) et la fréquence cardiaque. Comme la

* Dans la littérature, la dépolarisation est parfois appelée activation

** Dans la littérature, la repolarisation est parfois appelée récupération

Figure 1: Potentiel d'action des cellules musculaires du ventricule (10).



Phase 0: dépolarisation rapide ou courbe ascendante provoquée par un influx rapide des ions Na⁺.

Survient lorsque le potentiel de membrane atteint -60mV. Un flux rapide vers l'intérieur des ions Na⁺ dans les canaux rapides Na⁺ s'ensuit et dépolarise la membrane cellulaire.

Phase 1: repolarisation précoce rapide provoquée par un écoulement des ions Na⁺.

Représente une repolarisation initiale après le surdépassement de la phase 0.

Phase 2: plateau pendant lequel la dépolarisation est temporairement arrêtée par un lent influx des ions Ca⁺⁺.

Appelée phase de plateau, car elle représente un équilibre entre courants calciques et sodiques retardés vers l'intérieur et le courant potassique vers l'extérieur (appelé courant potassique rectificateur retardé)

Phase 3: repolarisation finale rapide due à l'achèvement de l'écoulement des cations.

Représente la repolarisation rapide qui intervient lorsque le courant potassique vers l'extérieur est dominant par rapport au courant calcique décroissant vers l'intérieur.

Phase 4: diastole pendant laquelle la différence de tension transmembrane au repos reste à -90mV jusqu'à ce que la cellule soit à nouveau stimulée.

Représente le potentiel diastolique normal de la membrane au repos des cellules myocardiques. Les membranes des cellules myocardiques du ventricule sont polarisée à -90mV pendant la diastole (c'est-à-dire le potentiel de membrane au repos), ce qui représente en grande partie le potentiel d'équilibre du potassium. Ceci intervient car la plupart des membranes des cellules cardiaques au repos sont beaucoup plus perméables au potassium qu'aux ions sodiques.

Le front électrique circule des cellules (dépolarisées) chargées positivement vers les cellules (au repos) chargées négativement, sans requérir d'apport neural. La systole électrique se poursuit jusqu'à ce que les ions chargés positivement quittent la cellule, ce qui entraîne une repolarisation (c'est-à-dire la restitution de la polarité de la membrane).

Tableau 1: Temps QT et fréquence cardiaque (msec) d'après Hegglin et Holzmann (13).

Fréquence	Valeur moyenne
40	480
44	450
50	430
60	390
70	360
80	340
90	320
100	300
110	290
120	280
130	270
150	250
160	240

Il existe différentes méthodes de calcul de cette valeur corrigée (Tableau 2); l'algorithme optimal et les facteurs à utiliser font l'objet de discussions.

La formule de régression de Bazett est la formule la plus fréquemment utilisée en pratique clinique pour calculer l'intervalle QT corrigé:

$$QTc = QT/\sqrt{RR} \text{ ou } QTc = QT/RR^k$$

où QTc est exprimé en millisecondes, QT est l'intervalle QT en millisecondes, RR est l'intervalle entre les deux complexes QRS précédents (en secondes) et k est un facteur constant qui, selon l'article original de Bazett (16) est de 0,5, mais devrait être de 0,399 pour les femmes et de 0,368 pour les hommes (15).

La formule de Bazett a été critiquée car elle ne corrige pas correctement le QT à des fréquences extrêmes (17, 18). Le QTc reste sous-corrigé (c'est-à-dire, artificiellement raccourci) en cas de bradycardie, alors qu'il rallonge paradoxalement à des fréquences plus élevées. En outre, cet écart augmente avec des valeurs plus élevées de

fréquence cardiaque est un facteur qui peut affecter l'intervalle QT (la longueur de l'intervalle QT diminue lorsque la fréquence cardiaque augmente) (Tableau 1), la fréquence doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats de l'ECG par la correction de l'intervalle QT.

Lorsque l'intervalle QT est corrigé pour la fréquence cardiaque, il est appelé QTc (QT "corrige")

(6, 12, 14). Cette correction permet de déterminer si l'intervalle QT est dans la plage normale (1). Ainsi, la formule de correction de l'intervalle QT essaie de substituer à chaque intervalle QT mesuré une valeur de QT corrigée qui correspond à celle qui aurait été mesurée si chaque tracé d'ECG avait été enregistré à la même fréquence cardiaque (60/min, ce qui donne un intervalle R-R de 1 seconde) (6).

k. Dans leur étude, Aytemir et al (18) ont examiné les différences entre cinq formules de correction de l'intervalle QT par la fréquence cardiaque sur des séries d'électrocardiogrammes enregistrés sur des sujets en bonne santé soumis à des exercices gradués. Ces cinq formules sont:

- Bazett,
- Fridericia,
- Hodges,
- Sagie [étude Framingham du nom du village dans lequel elle a été réalisée]) et
- nomogramme [Karjalainen].

Les formules de Bazett, de Hodges et nomogramme donnent lieu à un allongement significatif des intervalles QTc pendant l'effort, tandis que la formule de Sagie entraîne un raccourcissement significatif des intervalles QTc pendant l'effort. Les différences obtenues avec la formule de Fridericia n'étaient pas statistiquement significatives. Lors d'une précédente étude, dont l'objectif était d'établir la relation entre les intervalles QT et une gamme étendue de fréquences cardiaques au repos chez des hommes, Karjalainen et al (17) ont montré que la formule de Bazett était moins efficace sur toutes les fréquences cardiaques, que la formule de Sagie était fiable pour des fréquences cardiaques normales, mais ne l'était plus pour des fréquences cardiaques basses et élevées, et que la formule de Fridericia permettait d'obtenir la meilleure correction pour des fréquences basses, tandis qu'elle n'était pas fiable pour des fréquences cardiaques élevées.

Il est donc important de mentionner que l'interprétation des données QTc dépend de l'équation utilisée et de la valeur de k, et que l'utilisation d'une formule de correction de fréquence cardiaque sélectionnée en fonction des circonstances dans des études consacrées aux changements de repolarisation (par exemple, pour l'évaluation de nouveaux médicaments) est parfaitement

impropre car elle risque de biaiser les résultats dans un sens ou dans l'autre (18,19).

La plupart des alternatives proposées donnent des résultats à peu près équivalents pour des fréquences cardiaques comprises entre 55 et 85 battements par minute; en revanche, pour des valeurs plus faibles ou plus élevées, les investigateurs ont des vues divergentes sur l'utilité des différentes formules (12). Il est donc concevable que plusieurs formules soient nécessaires à la description précise du comportement de l'intervalle QT dans toutes les fréquences cardiaques possibles. Jusqu'à ce qu'une méthode de correction plus fiable soit disponible, on devrait à

la fois rendre compte des intervalles QT corrigés et des intervalles QT mesurés (12).

La plage du QTc normal est comprise entre 350msec et 440msec. Bien que les définitions de "l'allongement QTc" diffèrent, on considère en général qu'un intervalle supérieur à 450msec est un sujet d'inquiétude potentiel. Le *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) a suggéré que le QTc soit considéré comme allongé lorsqu'il est > 450msec chez l'homme adulte et > 470msec chez la femme adulte (2). Cependant, un changement individuel de plus de 60msec par rapport à la situation de référence, nécessite également un examen (6, 7). Un intervalle supérieur

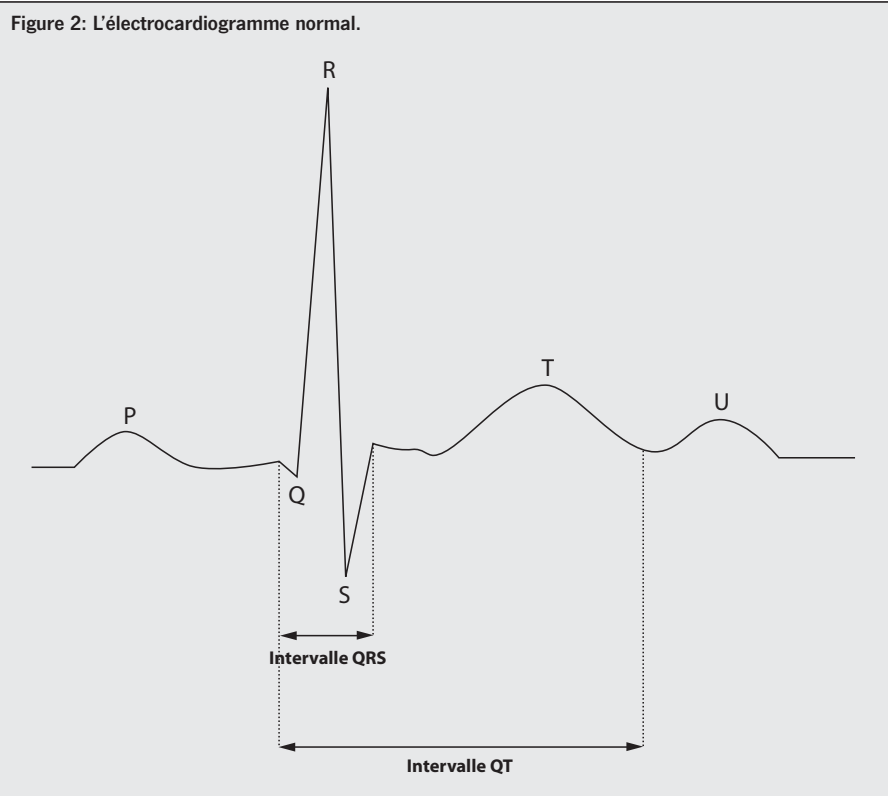


Figure 3: Exemple d'un intervalle QTc long en fonction de la fréquence cardiaque [QTc = 480msec, formule de Bazett] (patient de la clinique Notre Dame).

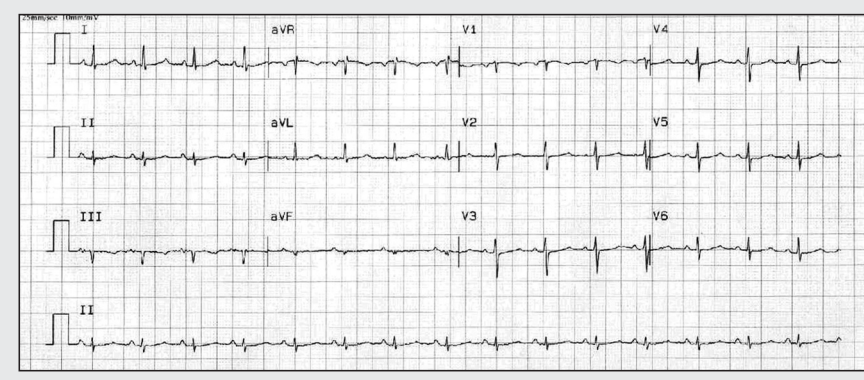
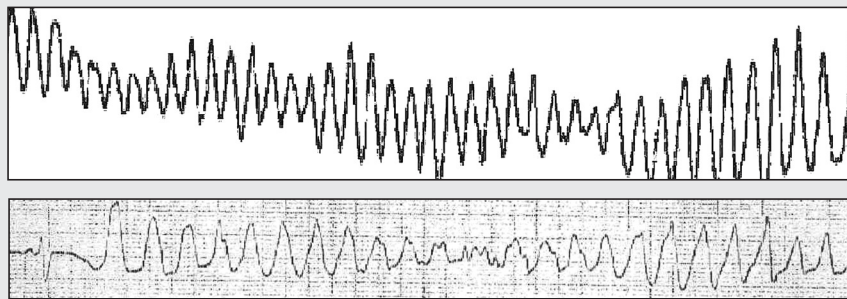


Tableau 2: formules de correction du QT (d'après 16).

Modèle linéaire [QTc=QT + α x (1 - RR)]	
Adams (1936)	$\alpha = 0,1464$ (tous sujets) $\alpha = 0,1536$ (hommes) $\alpha = 0,1259$ (femmes)
Larsen & Skulason (1941)	$\alpha = 0,125$
Schlamowitz (1946)	$\alpha = 0,205$
Ljung (1949)	$\alpha = 0,2$ (cas d'hypocalcémie uniquement)
Simonson et al (1962)	$\alpha = 0,14$
Sagie et al (1992)	$\alpha = 0,154$
Karjalainen et al (1994)	$\alpha = 0,156$
Modèle hyperbolique [QTc=QT + α x (HR - 60)]	
Akhras & Rickards (1981)	$\alpha = 1,87$
Boudoulas et al (1981)	$\alpha = 2$ (hommes) $\alpha = 1,8$ (femmes)
Wohlfart & Pahlm (1994)	$\alpha = 1,23$
Hodges et al (1997)	$\alpha = 1,75$
Formes mathématiques plus compliquées	
Rautaharju et al (1990)	$\alpha = 1,41$ (hommes) $\alpha = 1,54$ (femmes)
Modèle parabolique [QTc=QT/RR ^k ou QTc=QT/ \sqrt{RR}]	
Bazett (1920)	$k = 0,5$
Fridericia (1920)	$k = 0,3558$
Mayeda (1934)	$k = 0,604$ (chez les enfants et les adolescents)
Simonson (1962)	$k = 0,32$ (+ 3msec par année)
Boudolas (1981)	$k = 0,398$ (hommes) $k = 0,384$ (femmes)
Kawataki (1981)	$k = 0,25$
Yoshinaga (1993)	$k = 0,31$ (enfants)
Hodges (1997)	$k = 0,38$

Figure 4: Exemples de torsade de pointes (patient de la clinique Notre Dame).



à 500msec doit être considéré comme inquiétant car il est associé à un risque élevé de diverses arythmies ventriculaires (1) et de mort subite (20). Néanmoins, le QT et le QTc sont des paramètres dynamiques et des valeurs individuelles de QTc supérieures à 500msec ont été observées chez des individus en bonne santé (6). Le paramètre de dispersion QT/QTc est fréquemment utilisé dans l'évaluation du QTc. Ce paramètre est déterminé en mesurant la différence entre l'intervalle QT/QTc maximum et minimum sur un ECG de 12 heures. Une dispersion comprise entre 40

et 60msec est considérée comme normale. Une dispersion supérieure à 80 millisecondes (21) ou un changement supérieur à 100%, par rapport à la situation de référence, a été associée par certains investigateurs à un risque accru. Toutefois, d'autres investigateurs ont démontré que la dispersion QT/QTc n'était pas un signe pronostique fiable et que l'utilité de cette mesure d'ECG de surface restait à établir (22).

Un intervalle QT normal peut varier avec des facteurs tels que la fréquence cardiaque, l'âge et le sexe, ce qui nécessite une correction (intervalle QTc).

L'allongement du QTc sert de repère en arythmogénie.

Facteurs de risques liés à l'allongement des intervalles QTc

Les cliniciens doivent prendre en compte non seulement les risques cardiaques des médicaments eux-mêmes, mais également les interactions potentielles avec d'autres médicaments, ainsi que tout facteur de risque sous-jacent potentiel (Tableau 3). Il semble également que la maladie psychiatrique elle-même, par des altérations de l'activité autonome parasympathique et sympathique, risque de contribuer aux altérations du QTc (14, 23)

Les raisons pour lesquelles les femmes présentent un risque plus élevé d'arythmies cardiaques liées aux médicaments sont les suivantes (29):

- QTc plus long: les femmes ont, à la base, un intervalle QT plus long que les hommes. A la naissance, les mesures des intervalles QTc sont identiques pour les nourrissons de sexe masculin et de sexe féminin. A la puberté, l'intervalle QTc se raccourcit chez les hommes et reste plus court que chez les femmes d'environ 20ms jusqu'à 50-55 ans, ce qui correspond à l'âge du déclin des taux de testostérone chez l'homme (6, 10);
- polymédication: les femmes sont exposées à un plus grand nombre de médicaments que les hommes (30) et ont donc beaucoup plus de risques de se voir prescrire un médicament allongeant le QTc (31);
- propriétés pharmacologiques des médicaments: des doses de médicament similaires risquent de donner des concentrations plasmatiques et une toxicité plus élevées chez les femmes que chez les hommes;
- densité des canaux potassiques: les femmes ont des canaux potassiques de plus faible densité, ce qui est un facteur de risque d'arythmies cardiaques;

Tableau 3: Facteurs de risque non pharmacologiques pour l'allongement de l'intervalle QTc et la TdP (1,6,24-28).

Facteurs démographiques:

- Sexe féminin
- Personne âgée (âge > 65 ans)

Facteurs congénitaux:

Prédisposition génétique:

- Syndrome Romano-Ward (hérédité autosomique dominante + ouïe normale)
- Syndrome Jervell-Lange-Nielsen (hérédité autosomique récessive + surdité congénitale grave)

Mutation génétique:

- Syndrome du QT long sporadique

Facteurs métaboliques:

- Hypokaliémie
- Hypomagnésémie
- Hypocalcémie
- Inanition
- Anorexie mentale
- Régimes de protéines liquides
- Alcoolisme
- Cocaïnomanie
- Affaiblissement de la fonction rénale/hépatique

Facteurs cardiaques:

Bradyrythmies:

- Dysfonctionnement du noeud sinusal
- Bloc atrio-ventriculaire – deuxième ou troisième degré
- Bradycardie "relative" résultant de fréquentes extrasystoles ventriculaires suivies d'une pause compensatoire

Myocardite, ischémies cardiaques

Maladies cérébrovasculaires:

- Hémorragie intracrânienne et sous-arachnoïdienne
- AVC
- Traumatisme intracrânien
- Hypertension

Maladies systémiques:

- Hypothyroïdie
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique

Médicaments concomitants:

- Patients prenant plusieurs médicaments allongeant le QTc
- Patients prenant des médicaments qui inhibent le métabolisme d'un médicament allongeant le QTc
- Diurétiques

Empoisonnement:

- Empoisonnement à l'arsenic
- Empoisonnement aux insecticides organophosphorés
- Gaz innervant

Stress

Sommeil

- Variations de sommeil normales
- Syndrome OASS (*Obstructive Apnea Sleep Syndrome* - Syndrome obstructif d'apnée du sommeil)

Tableau 4: Médicaments associés à un allongement QT dans certaines circonstances, y compris un surdosage (1,10,24,25, 33-37).

Antiarythmiques

I _A	Quinidine	KINIDINE Durettes
I _A	Procainamide ou N-acétylprocainamide	S/O
I _A	Disopyramide	RYTHMODAN
I _C	Flécaïnide (non confirmé)	TAMBOCOR
III	Amiodaron	CORDARONE
III	Sotalol (d,l-sotalol, d-sotalol)	SOTALEX
III	Dofétilide	S/O
III	Brétylium	S/O
III	Ibutilide	S/O
Anticalcium	Bépridil	*** (CORDIUM)

Antihistaminiques

	Terfénadine	S/O
	Hydroxyzine	ANDANTOL, ATARAX
	Astémizole	*** (HISMANAL)
	Diphénhydramine	AZARON, BENYLIN, DIPHAMINE, *** (NUICALM)

Psychotropes

Neuroleptiques	Phénothiazines	Thioridazine	MELLERIL		
		Mésoridazine	S/O		
		Chlorpromazine	S/O (LARGACTIL)		
		Flufénazine	S/O (MODITEN)		
		Perfénazine	TRILAFON		
		Trifluopérazine	S/O		
		Prochlorpérazine	S/O		
		Butyrophénones	Halopéridol	HALDOL	
			Dropéridol	DEHYDROBENZPERIDOL	
		Nouveaux antipsychotiques	Diphénylbutylpipéridines & pipérazines	Pimozide	ORAP
				Ziprasidone	S/O (ZELDOX, GEODON)
				Sertindole	S/O (SERDOLECT)
				Quétiapine	SEROQUEL
				Risperidone	RISPERDAL
Olanzapine	ZYPREXA				
Clozapine	LEPONEX				
Antidépresseurs	Amitriptyline			REDOMEX, TRYPTIZOL	
	Désipramine			PERTOFRAN	
	Imipramine			TOFRANIL	
	Clomipramine	ANAFRANIL			
Lithium	(non confirmé)	Maprotiline	LUDIOMIL		
		Doxépine	SINEQUAN		
		Fluoxétine (non confirmé)	PROZAC, FONTEX, FLUOXETINE EG		
		Paroxétine (non confirmé)	AROPAX, SEROXAT		
		Venlafaxine (non confirmé)	EFEXOR		
		Sertraline (non confirmé)	SERLAIN		
		Nortriptyline	NORTRILEN		
		Lithium	(non confirmé)	CAMCOLIT, MANIPREX, PRIADEL	
		Chloral	(non confirmé)		

Antibiotiques

Macrolides	Erythromycine	ERYTHROMYCINE
	Clarithromycine	BICLAR, HELICLAR, MACLAR, MONAXIN
Antifongique imidazolé	Kétoconazole	NIZORAL
	Quinine	*** (SPASMOSEDINE)
Antipaludéen	Halofantrine	HALFAN
	Chloroquine	NIVAQUINE
Quinolones	Sparfloxacin	S/O
	Lévofoxacin (non confirmé)	TAVANIC
	Moxifloxacin	S/O
	Gatifloxacin	S/O
Autres	Pentamidine	PENTACARINAT
	Foscarnet	FOSCAVIR

Autres médicaments

Diurétiques	Indapamide	FLUDEX
	Médic.favorisant la motilité	PREPULSID
	Antimigraineux	IMITREX
Anticancéreux	Naratriptan	NARAMIG
	Zolmitriptan	ZOMIG
	Tamoxifène	NOLVADEX, TAMIZAM
Antinauséux	Dolasétron	S/O
	Amantadine	AMANTAN, *** (MANTADIX)
Antiparkinsonien	Tacrolimus	PROGRAFT
Immunosuppresseurs	Felbamate	TALLOXA
Anticonvulsifs/crises	Isradipine	LOMIR
Antihypertenseurs	Salmétérol	SEREVENT
Sympathomimétiques		

S/O: non disponible en Belgique
***: plus sur le marché mondial

- hormones sexuelles: les hormones féminines sont plus favorables aux PDP (Post-dépoléarisation précoce), susceptibles de déclencher des arythmies ventriculaires.

Peu de données sont disponibles sur les effets cardiaques des antipsychotiques dans les populations âgées, mais comme de nombreux patients présentent des antécédents cardiaques, ce problème doit être pris en compte. Il convient de prendre toutes les précautions nécessaires lors de prescription d'antipsychotiques à des patients suivant un traitement cardiaque, notamment les antagonistes calciques ou les diurétiques

qui peuvent induire une déplétion de potassium ou de magnésium et prédisposent un patient à un allongement du QT ou à d'autres arythmies. Il est conseillé de faire un ECG avant et pendant le traitement pour les patients présentant une vulnérabilité cardiaque (32).

Si un patient prend un médicament qui allonge de façon significative l'intervalle QT, d'autres médicaments risquent d'accroître le risque d'arythmie de différentes manières. Premièrement, un médicament risque d'augmenter la concentration plasmatique du médicament allongeant le QT en inhibant son métabolisme ou

en rivalisant comme substrat. Deuxièmement, le médicament concomitant risque lui-même d'allonger l'intervalle QT, ce qui peut augmenter l'effet cardiotoxique (voir plus loin). Les **tableaux 4 et 5** présentent une liste de médicaments qui ont été associés à un allongement du QT et/ou à des TdP **dans certaines circonstances, y compris le surdosage**. On estime actuellement à plus de 100 le nombre d'agents thérapeutiques, répertoriés dans les pharmacopées américaines ou européennes, associés à un allongement du QTc (6). Pour obtenir une liste à jour des médicaments pouvant allonger de façon significative l'intervalle QTc, connectez-vous à l'adresse www.qt drugs.org.

Tableau 5: Médicaments associés à des TdP dans certaines circonstances, y compris un surdosage (1,10,24,25,33,35).

Antiarythmiques		
I _A	Quinidine	KINIDINE Durettes
I _A	Procainamide ou N-acétylprocainamide	S/O
I _A	Disopyramide	RYTHMODAN
I _C	Flécaïnide	TAMBOCOR
III	Amiodaron	CORDARONE
III	Sotalol (d,l-sotalol, d-sotalol)	SOTALEX
III	Dofétilide	S/O
III	Ibutilide	S/O
Anticalcium	Bépridil	*** (CORDIUM)
Vagotonique	Digoxine	LANOXIN
Antihistaminiques		
	Terféndine	S/O (TRILUDAN)
	Loratadine	S/O
Psychotropes		
Neuroleptiques	Phénothiazines	
	Thioridazine	MELLERIL
	Mésoridazine	S/O
	Chlorpromazine	S/O (LARGACTIL)
	Butyrophénones	
	Halopéridol	HALDOL
Antidépresseurs	Dropéridol	DEHYDROBENZPERIDOL
	Diphénylbutylpipéridines & pipérazines	
	Pimozide	ORAP
	Fluoxétine	PROZAC, FONTEX, FLUOXETINE EG
Antibiotiques		
Macrolides	Erythromycine	ERYTHROMYCINE
	Clarithromycine	BICLAR, HELICLAR, MACLAR, MONAXIN
Antifongique imidazole	Fluconazole	DIFLUCAN
Antipaludéen	Halofantrine	HALFAN
Quinolones	Sparfloxacin	S/O
Autres	Pentamidine	PENTACARINAT
Autres médicaments		
Médic. favorisant la motilité	Cisapride	PREPULSID
	Dompéridone	MOTILIUM
Anticancéreux	Trioxyde d'arsenic	S/O
Stupéfiants	Lévométhadyl	S/O
	Méthadone	MEPECTON, METHADON
Diurétiques	Furosémide	LASIX

S/O: non disponible en Belgique

***: plus sur le marché mondial

Bien qu'une formule de correction idéale n'ait pas encore été trouvée, on considère que l'intervalle QT est allongé lorsqu'il est > 450msec chez l'homme adulte et > 470msec chez la femme adulte. Un changement ponctuel de > 60msec par rapport à la situation de référence nécessite également une investigation

Dans son ensemble, la littérature évoque une relation entre l'augmentation de la dose de médicament et/ou de l'exposition du patient à ce médicament, l'allongement de l'intervalle QT et un risque accru d'arythmie. Il convient néanmoins de noter que la relation n'est pas linéaire et qu'une mort subite peut survenir alors que tous ces paramètres sont normaux (25). La voie d'administration semble avoir également un effet important sur le risque. Il semble, par exemple,

Tableau 6: Surveillance clinique en cas de prise de médicaments pouvant allonger le QTc (1).

- Conseils de base pour le patient:
 - Signaler immédiatement les signes suivants: tachycardie, étourdissement, palpitations, vomissements ou diarrhée
 - Eviter l'abus d'alcool
 - Avertir le psychiatre avant de prendre un médicament, et cela qu'il ait été prescrit ou soit délivré librement en pharmacie
- Examens au départ (baseline) et ensuite périodiquement:
 - Electrocardiogramme (ECG)
 - Potassium sérique (K⁺)
 - Magnésium sérique (Mg⁺)

que le drotérédol ait un effet plus marqué sur l'allongement du QTc lorsqu'il est administré par voie intramusculaire (6).

La surveillance doit inclure l'ECG et les taux de potassium et de magnésium, mais également l'apparition de tachycardie, d'étourdissements et de syncope (**Tableau 6**) (1).

Stress, QTc, arythmies et mort subite

On a tenté à quelques reprises de déterminer la prévalence des troubles psychologiques dans la mort subite cardiaque. Chez 100 hommes souffrant d'insuffisance coronaire et qui étaient décédés de manière subite et inattendue, une relation significative a été observée avec un stress psychologique aigu. Vingt-trois sujets avaient subi un stress psychologique important 30 minutes avant le décès, alors que 40 avaient été soumis à un stress dans les dernières 24 heures.

Le syndrome du QT long idiopathique (LQTS) est la description phénotypique d'un ensemble de troubles caractérisés par un allongement de l'intervalle QT associé à une arythmie caractéristique ou à une tachycardie ventriculaire polymorphe. Cette entité clinique est caractérisée par une forte incidence de mort subite intervenant le plus souvent après des événements stressants. Ces patients connaissent des épisodes syncopaux sous différentes conditions, notamment un réveil brutal par des bruits forts, une interrogation par un professeur à l'école ou une peur. Sur plus de 2.000 patients présentant des antécédents de syncope engagés dans une étude internationale prospective sur le LQTS, les événements associés étaient les suivants: émotion intense dans 58% des cas, effort physique important dans 45% et bruit fort dans 9%. Le substrat fonctionnel de ces événements déclencheurs semble être une augmentation soudaine de l'activité cardiaque sympathique. Le stimulus risque d'amplifier des

anomalies intrinsèques des propriétés de la membrane, provoquant une baisse de la conduction du potassium dans la membrane (38).

Piccirillo et al (1999) ont observé que les sujets hypertendus anxieux présentaient une dispersion du QTc plus importante que des sujets hypertendus moins anxieux ($p < 0,001$) (39).

Sommeil et intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT a été observé pendant le sommeil et est présumé secondaire à une augmentation du tonus vagal (40) ou à une réduction du tonus sympathique (22). Un allongement moyen du QTc de 13msec a été observé pendant le sommeil. Une augmentation de la variabilité du QTc a été également observée pendant le sommeil, les valeurs les plus longues ayant été enregistrées dans l'heure suivant le réveil (22). L'allongement de l'intervalle QT a été également observé pendant le sommeil chez des patients souffrant de trouble ventilatoire obstructif chronique et d'hypoxémie nocturne et chez des patients souffrant d'insuffisance coronaire qui présentaient des baisses intermittentes de SaO₂ (saturation de l'O₂). Un allongement marqué de l'intervalle QT pendant le syndrome obstructif d'apnée du sommeil et un rétrécissement brutal de l'intervalle QT pendant la phase d'hyperventilation post-apnée ont également été observés (40).

Alcool et toxicomanie

L'alcoolisme et la toxicomanie sont assez courants chez les patients souffrant de schizophrénie (36). L'alcoolisme et la cocaïnomanie chroniques sont tous deux associés à un allongement de l'intervalle QT (41-44). L'effet anesthésique local de la cocaïne, dû au blocage du canal sodique rapide, entraîne un ralentissement de la conduction dans les tissus myocardiques. Ceci entraîne des anomalies sur l'ECG, notamment un allongement de

l'intervalle QT, similaire à celui observé avec la toxicité des agents antiarythmiques de type I (44). La mort subite est notoirement observée chez les cocaïnomanes (45) et a même été signalée chez des utilisateurs de cocaïne qui étaient privés de leur drogue (46). Certains de ces décès semblent dus à des arythmies, mais d'autres mécanismes peuvent être impliqués (36). Par exemple, la cocaïne peut provoquer des vasospasmes coronariens et entraîner ainsi un infarctus du myocarde (47).

Torsade de pointes (TdP), mort subite et arythmie

Définition de la TdP

La TdP est une tachycardie polymorphe et ventriculaire potentiellement maligne, associée à des syncopes et à la mort subite. Le nom fait référence à la caractéristique particulière des crêtes des complexes QRS ("pointes") autour de la ligne isoélectrique pendant l'arythmie (27). Décrite pour la première fois en 1966, elle est associée à un allongement de l'intervalle QT et ne répond généralement pas aux médicaments antiarythmiques. Elle survient dans les formes primaires et secondaires du syndrome du QT long. La forme primaire est congénitale et les cas peuvent être familiaux ou sporadiques. La seconde forme est généralement due à un médicament, notamment en réaction à la quinidine. Au départ, la TdP était considérée comme un problème limité aux traitements cardiaques et aux individus présentant un intervalle QT long congénital. Ce point de vue a changé à la fin des années 80 avec l'expérience de la terfénadine (48).

Aspects cliniques de la TdP

Les aspects cliniques de la TdP sont hétérogènes. Les accès de TdP peuvent différer en fréquence, en durée et en gravité. Chez certains

patients, le diagnostic est obtenu par un Holter lorsque l'arythmie n'est pas symptomatique, tandis que chez d'autres, les signes cliniques peuvent être des syncopes, des vertiges, des étourdissements et des palpitations (25, 27, 49). Dans les cas graves, une mort subite cardiaque peut survenir. Bien que la TdP se déclare généralement très rapidement après le début du traitement, il arrive également qu'elle se développe au cours d'un traitement à long terme. L'occurrence tardive de la TdP a été associée à des modifications de dose, à une reprise d'un médicament après une courte interruption, à une nouvelle bradycardie et à des troubles électrolytiques passagers, notamment l'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie. En ce qui concerne la TdP due à des médicaments, il est important de noter que des épisodes supplémentaires de TdP ont été signalés chez les patients pendant une exposition subséquente à un médicament allongeant la repolarisation, différent de celui ayant initialement provoqué leur arythmie. **Ceci semble indiquer que la TdP induite par médicament n'est pas une "réponse propre au médicament", mais une "réponse propre au patient"** (27). Les patients présentant un risque de TdP sont identifiés dans le **tableau 7**.

Pathologie cardiovasculaire

La longueur de l'intervalle QTc a été associée au risque de mort subite après infarctus du myocarde. Même s'il n'est pas prouvé que l'allongement de l'intervalle QTc dû à un médicament relève d'un processus similaire, il semble de plus en plus que la pathologie sous-jacente soit similaire et l'allongement de l'intervalle QTc est un signal d'alarme de TdP et de mort subite potentielles. Il est néanmoins important de noter que l'allongement de l'intervalle QTc est un avertissement, mais pas le risque lui-même. Par conséquent, même si l'intervalle QT est tout au plus modérément associé aux TdP, il est

Tableau 7: Identifier les patients à risque (49).

Facteurs	Causes/implications
Sexe - femmes	QT plus long que chez les hommes QT plus long pendant la première moitié du cycle menstruel
Age - personnes âgées	↑ risque d'insuffisance coronarienne Polymédication Variations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques
Déséquilibre de l'électrolyte Hypo-K ⁺ , hypo-Mg ⁺⁺ Hypo-Ca ⁺⁺	Utilisation de diurétiques Vomissements/diarrhée excessifs Hypokaliémie postprandiale
Syndrome du QT long congénital	Torsade et mort subite
Médicaments réputés pour allonger le QTc	Polymédication
Surdose de médicaments favorisant un ↑ QTc	QTc ↑ généralement proportionnel à la dose
Antécédents de Ischémie myocardique Arythmie cardiaque Insuffisance cardiaque Bradycardie et bloc atrio-ventriculaire	Prédisposition aux arythmies cardiaques
Médicaments concomitants Insuffisance hépatique	AE avec inhibiteurs de l'enzyme CYP450 ⇒ ↑ taux de médicament qui ↑ l'intervalle QTc
Endocrinien/métabolique Diabète, hypothyroïdie, Insuffisance pituitaire, obésité	Via électrolytes ou MCV
SNC AVC, traumatisme, infection	Via système nerveux autonome

le meilleur prédicteur disponible. Plus d' intervalle QTc est longue, plus la probabilité de TdP augmente. La valeur de 500msec a souvent été utilisée comme limite car des mesures d'intervalle de QT plus élevées sont associées à un risque nettement plus important (48). Presque tous les cas de TdP signalés se sont produits avec des valeurs du QTc > 500msec (92,2%; 107 cas sur 116) (49). Taylor (2002) a néanmoins critiqué un certain nombre de déclarations de Glassman & Bigger. Selon lui, le degré d'allongement de l'intervalle QT est un prédicteur inadapté et imprécis de l'éventualité d'une arythmie. En outre, Taylor déclare que l'intervalle QT n'est pas nécessairement le meilleur prédicteur [de l'arythmie] disponible. On peut utiliser la dispersion du QT comme alternative (50) (voir ci-avant). Pour évaluer le risque de TdP due à l'halopéridol, par exemple, Tisdale et al (2001) ont observé que la détermination de l'intervalle QTc reste préférable à la dispersion de l'intervalle QT (51).

Ray et al (2001) ont suivi environ un demi-million de patients pendant 2 ans et demi en moyenne entre janvier 1988 et décembre 1993. Ils ont observé 1 487 morts subites cardiaques inattendues, soit 11,6 pour 10.000 patients-années de suivi. Le risque de mort subite chez les utilisateurs de neuroleptiques à des doses supérieures à 100mg de thioridazine, ou équivalent, était 2,39 fois plus élevé que chez les non-utilisateurs ($p < 0,001$). Les taux étaient très influencés par l'âge, le sexe et surtout la présence d'une maladie cardiaque. En ce qui concerne l'effet de l'existence d'un diagnostic de maladie cardiovasculaire sur l'association entre l'utilisation d'un neuroleptique à dose modérée (thioridazine > 100mg/jour, ou équivalent) et un risque accru de mort subite cardiaque, les auteurs ont observé que parmi les membres de la cohorte, qu'ils soient sains, légèrement malades, modérément malades ou gravement malades, l'incidence

d'une mort cardiaque subite parmi les utilisateurs d'une dose modérée de neuroleptique, était d'au moins 60% plus élevée que parmi les non-utilisateurs comparables, avec des rapports des taux multivariés respectifs de 1,60-3,18-2,12-3,53 (52).

Antipsychotiques

On constate de nettes différences dans le risque de TdP et de mort subite parmi les médicaments antipsychotiques actuellement commercialisés. La thioridazine comporte le risque le plus important et le mieux documenté. Elle bloque le canal I_{Kr} (activation rapide du courant potassique rectificateur retardé (*delayed rectifier potassium current*)) (voir le paragraphe "Physiopathologie"), allonge l'intervalle QT, est associée à de nombreux cas de TdP et est à l'origine d'un nombre élevé de morts subites, même lorsqu'elle est comparée à d'autres antipsychotiques. Mehtonen et al (1991), au cours d'une enquête sur les autopsies médico-légales effectuées en Finlande pendant 3 ans, ont observé que la thioridazine était impliquée dans la moitié des cas de mort subite inattendue liée aux antipsychotiques (53). L'halopéridol est associé à un allongement de l'intervalle QTc et, parfois, à des TdP et des décès. Le pimozide, le sulpiride et le dropéridol ont également été associés à des TdP et des morts subites. En revanche, ces médicaments n'ont jamais été aussi largement utilisés que la thioridazine, ce qui explique la faible quantité de données disponibles et l'impossibilité de comparaisons directes du risque. Bien que l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone se lient au canal I_{Kr} et risquent d'allonger l'intervalle QTc, il n'a pas été démontré qu'ils étaient associés à un risque de TdP ou de fibrillation ventriculaire (48).

Même s'il est incontestable que la syncope, la TdP et la mort subite soient associées aux médicaments qui allongent la repolarisation en

bloquant le canal I_{Kr} , la pharmacologie est complexe et n'est pas encore complètement connue. A ce jour, la TdP due à un médicament a toujours impliqué le blocage du I_{Kr} , un canal exprimé par le gène HERG (voir le paragraphe sur la physiopathologie). La relation entre les canaux potassiques, sodiques et calciques, d'autres effets pharmacologiques des antipsychotiques et des problèmes non médicamenteux influençant le risque reste encore floue (48). En outre, un facteur confondant important est le fait que les patients psychiatriques ont un risque de mortalité beaucoup plus élevé que celui de la population globale, même en l'absence de tout traitement antipsychotique. Par conséquent, dans les cas de mort subite chez des patients prenant n'importe quel médicament non cardiaque allongeant la repolarisation, le problème majeur réside dans la difficulté de créer un lien entre l'allongement du QTc et le décès subséquent, si aucune TdP intermédiaire n'a été observée (28).

L'allongement du QTc augmente le risque de TdP, de fibrillation ventriculaire et de mort subite, même si la relation causale n'a pas été clairement établie.

Le dépistage clinique de l'allongement du QTc consiste principalement en un examen médical correct, un ECG et une détermination des taux plasmatiques de K^+ et de Mg^{++} .

Allongement du QTc et neuroleptiques classiques

Parmi les neuroleptiques classiques, l'halopéridol, la chlorpromazine, la trifluopérazine, la mésoridazine, la prochlorpérazine, le dropéridol, le pimozide et la fluphénazine ont tous été associés à des cas d'allongement du QTc et de TdP. Cependant, la thioridazine peut être considérée comme le pire produit en la matière (voir également **tableau 8**) (28).

Tableau 8: Etudes sur l'allongement du QTc et la TdP avec des médicaments psychotropes (36, 54-112): voir p. 21 et suivantes.

Phénothiazines

Divers changements non spécifiques de l'ECG peuvent être observés avec les phénothiazines, notamment l'allongement des intervalles QT et PR, l'émoussement, l'aplatissement ou le crénelage des ondes T et la dépression du segment ST (44, 113). Parfois, on observe une TdP chez des patients suivant un traitement aux phénothiazines (113). La chlorpromazine et la thioridazine sont les phénothiazines les plus couramment impliquées dans les cas de TdP (44). Le degré de risque de TdP avec la chlorpromazine n'est néanmoins pas établi (36).

Thioridazine

La thioridazine a été commercialisée en 1959 et des doses élevées ont été utilisées au départ. Des problèmes cardiovasculaires et des cas de mort subite ont été signalés avec la thioridazine au début des années 60, mais, en fait, c'est la rétinopathie qui a entraîné la réduction des doses vers le milieu des années 60. Cette restriction a également limité les effets cardiaques (114). Néanmoins, en juillet 2000, à la demande de la FDA aux Etats-Unis, le fabricant a ajouté une mise en garde sur la notice jointe à la thioridazine (Melleril®), informant les cliniciens des problèmes suivants (Letter, 7 juillet 2000):

- allongement de l'intervalle QTc proportionnel à la dose (altération moyenne de 23-35msec);
- association avec des cas d'arythmie et de mort subite;
- utilisation limitée aux patients schizophrènes chez qui le traitement par d'autres antipsychotiques a échoué;
- utilisation contre-indiquée avec les autres inhibiteurs de l'enzyme CYP2D6;
- ECG recommandé au préalable (baseline); contrôle du taux sérique de potassium avant le traitement et surveillance régulière;
- si QTc > 500msec, le traitement doit être arrêté.

La thioridazine entraîne une incidence élevée de changements du QT et de l'onde T et risque de provoquer des tachycardies ventriculaires et atriales et des degrés variables de bloc cardiaque. Les changements sur l'ECG ressemblent à ceux observés avec l'hypokaliémie; il semble donc que les phénothiazines affectent les ondes T et U en décalant le potassium dans le compartiment intracellulaire. De tels changements sur l'ECG ont été observés chez 50% et 70% des patients recevant respectivement entre 100 et 300mg et entre 150 et 900mg de thioridazine par jour (113). Des augmentations du risque d'allongement de l'intervalle QT, proportionnelles à la dose, ont été détectées à des doses aussi faibles que 10mg/j (115).

Reilly et al (2000) ont démontré que la thioridazine était un prédicteur fiable de l'allongement du QTc. Dans cette étude, 15 patients sur 64 traités par la thioridazine ont présenté un allongement de l'intervalle QTc (116). Sur un groupe important de patients se présentant successivement à l'hôpital pour surdosage d'antipsychotique, la thioridazine était plus souvent responsable de tachycardie (OR = 1,7; 95% IC 1,1-2,9, $p = 0,03$), d'un allongement de l'intervalle QTc ($> 450\text{msec}$) [OR = 4,7; 95% IC, 2,7-7,9, $p = 0,001$] et d'arythmies (OR infini; 95% IC 2,4-infini, $p = 0,004$) que les autres médicaments (54). Au cours d'une étude sur les autopsies médico-légales en Finlande pendant 3 ans, Mehtonen et al (1991) ont observé que la thioridazine était impliquée dans la moitié des cas de mort subite inattendue liés aux antipsychotiques (53). Pourtant, on estime que la thioridazine ne représente que 18% de l'utilisation d'antipsychotique dans la population (36). Au Royaume-Uni, dans une étude rétrospective cas-témoins assortis portant sur des patients psychiatriques qui étaient décédés subitement, les décès soudains inexplicables étaient très souvent associés à une utilisation courante de thioridazine (OR adj. = 5,3; 95% IC, 1,7-16,2, $p = 0,004$) (116). Depuis 1964, le

Committee on the Safety of Medicines (CSM)/MCA a reçu 42 rapports d'arythmies suspectées associées à la thioridazine au Royaume-Uni. Parmi les cas où l'issue était connue, 21 sur 39 se sont avérés fatals. Ces rapports concernent des patients recevant des posologies faibles de thioridazine ou ayant des antécédents de démence (36). Lors d'une étude de cohorte utilisant des données administratives, Hennessy, et al (2002) ont observé que, dans l'ensemble, la thioridazine n'était pas associée à un risque accru par rapport à l'halopéridol (OR 0,9; 95% IC, 0,7-1,2). En revanche, la thioridazine correspond à un risque accru d'événements indésirables à des doses $\geq 600\text{mg}$ (2,6, 1,0 à 6,6; $p = 0,049$) et à une relation dose-réponse linéaire ($p = 0,038$). Néanmoins, selon les auteurs, ce résultat pourrait être dû au hasard (117).

Avec la thioridazine, des diarrhées et des pertes de potassium entraînant une TdP ont été signalées (118).

Les butyrophénones

Halopéridol

Dans l'étude 054 (voir plus loin), l'halopéridol par voie orale n'a eu que peu d'effet sur l'intervalle QTc (119). Pourtant, il est bien connu que l'halopéridol parentéral est associé à des TdP et à un allongement de l'intervalle QTc chez des patients très malades présentant de multiples complications (1). Tisdale et al (2001) ont observé que l'halopéridol par voie intraveineuse provoquait l'allongement de l'intervalle QTc chez des patients très malades et que le degré de l'allongement était plus important chez les patients ayant un antécédent de TdP (51). Le risque de TdP et de mort subite avec l'halopéridol reste néanmoins bien moindre qu'avec la thioridazine (36).

Dropéridol

Un allongement de l'intervalle QT a été observé avec le dropéridol (115). Lischke et al (1994) ont recherché un allongement du QTc chez 40 patients en chirurgie ne présentant pas de maladie

cardiaque qui ont été affectés de façon aléatoire à l'un des trois groupes recevant une injection intraveineuse (IV) de 0,1mg/kg (groupe 1), de 0,175mg/kg (groupe 2) ou de 0,25mg/kg (groupe 3) de dropéridol au moment de l'induction de l'anesthésie. Des allongements significatifs de l'intervalle QTc médian ont été observés chez des patients de tous les groupes, de 37msec dans le groupe 1, de 44msec dans le groupe 2, de 59msec dans le groupe 3, par comparaison aux témoins. Les allongements de l'intervalle QTc sont apparus dans les 60 secondes suivant l'injection de dropéridol et sont restés stables ensuite. Les intervalles du QTc s'allongent lorsque la dose de dropéridol est augmentée (62). Reilly et al (2000) considèrent le dropéridol oral comme un prédicteur fiable de l'allongement du QTc. Lors de cette étude, 6 des 37 patients traités au dropéridol ont présenté un allongement de l'intervalle QTc (116). Il est probable que le blocage puissant du canal I_{Kr} par le dropéridol est à l'origine de l'allongement du QT observé chez les patients traités à des concentrations plasmatiques thérapeutiques (entre 10 et 400nmol/L) du médicament (120).

En outre, ces dernières années, l'apparition de troubles majeurs de la fréquence cardiaque, notamment sous forme de tachycardie ventriculaire polymorphe (TdP), a été observée au cours des traitements au dropéridol à des doses thérapeutiques (120).

En janvier 2001, le fabricant a annoncé l'arrêt volontaire du dropéridol au Royaume-Uni à compter du 31 mars 2001 (25). En Belgique, à ce jour, le dropéridol est encore disponible, mais seulement en milieu hospitalier (ampoules de 1mg et de 2mg).

Pimozide

On a signalé une association entre le pimozide et des arythmies ventriculaires, des anomalies de l'ECG (allongement de l'intervalle QT et modifications de l'onde T) et des cas de mort subite (113). Quarante cas (dont 16 décès) d'événements cardiaques

graves (principalement des arythmies) liés à l'utilisation du pimozide ont été rapportés au Committee on Safety of Medicines entre 1971 et 1995 (28, 36). Ces cas signalés ont conduit le RU et les Etats-Unis à recommander de pratiquer périodiquement un ECG chez les patients sous pimozide (36).

Le pimozide a une demi-vie d'élimination beaucoup plus longue (55-150 heures) que la plupart des antipsychotiques (20-40 heures). Une accumulation tissulaire substantielle risque donc de se produire chez certains patients, de sorte que le pimozide doit être évité chez les patients présentant des antécédents congénitaux d'allongement de l'intervalle QT. La cardiotoxicité du pimozide peut être accrue par des interactions médicamenteuses, en particulier avec les neuroleptiques. Dans une étude randomisée contrôlée, un allongement significatif de l'intervalle QTc a été observé avec le pimozide, mais pas avec l'halopéridol, ni avec le placebo (57). Le pimozide a été associé à des arythmies chez des patients jeunes sans antécédent d'insuffisance cardiaque (113). Son utilisation est donc contre-indiquée à des doses supérieures à 16mg/jour.

Les benzamides

Sulpiride

Capel et al (2000) ont contrôlé toutes les enquêtes (sur une période de 9 mois en 1997) du NPIS de Londres (National Poison Information Service London) concernant les surdosages avec l'un des quatre antipsychotiques suivants: rispéridone, clozapine, olanzapine et sulpiride. Des arythmies cardiaques n'ont été signalées qu'avec le sulpiride (121). L'importance du risque de TdP avec le sulpiride n'a cependant pas été démontré (36).

Amisulpride

On n'a rapporté pratiquement aucune altération de l'ECG dans les études à court et long

terme sur l'amisulpride. En 1996, dans le cadre d'une revue d'essais cliniques antérieurs, Coukell et al ont indiqué que les études à court et long terme sur l'amisulpride, par comparaison au placebo, à l'halopéridol ou au flupenthixol, n'indiquent aucun profil d'anomalies cliniquement pertinent dans les paramètres biologiques ou les tracés d'ECG (122). Coulouvat & Dondey-Nouvel (1999) ont évalué le profil d'innocuité global de l'amisulpride à partir des résultats de 11 études cliniques réalisées sur des patients schizophrènes. Les incidences de l'allongement du QTc pendant le traitement (c'est-à-dire > 450msec chez les hommes, > 470msec chez les femmes) n'étaient pas statistiquement différentes entre l'amisulpride et les groupes rispéridone et halopéridol (3,5% contre 3% contre 1%, respectivement). Une augmentation relative du QTc d'au moins 60msec a été enregistrée chez 1% des patients (3 sur 296) traités par l'amisulpride, sans effets arythmogéniques ventriculaires notés, contre aucun cas dans les deux groupes halopéridol et rispéridone. Aucun autre événement cardiovasculaire apparenté n'a été signalé au cours des études cliniques (65).

Parmi les neuroleptiques classiques, la thioridazine, le dropéridol et le pimozide comportent le risque le plus élevé d'allongement de l'intervalle QTc.

Allongement du QTc et nouveaux antipsychotiques

Certains des nouveaux antipsychotiques ont le potentiel d'allonger l'intervalle QT, ce qui provoque des arythmies et éventuellement la mort chez certains patients (voir également **tableau 8**).

En ce qui concerne les nouveaux antipsychotiques, il est possible de classer les risques des différents médicaments, avec le sertindole (temporairement retiré du marché) présentant le risque le plus élevé et la ziprasidone un risque plus faible, suivie par le rispéridone, la quétiapine, la clozapine et l'olanzapine qui ont des effets négligeables sur l'intervalle QT (4, 119). Dans le **tableau 9**, nous avons présenté l'exposé consensuel du groupe *Cardiac Safety in Schizophrenia Group*, un comité indépendant de psychiatres, pharmaciens et cardiologues internationaux, sur le risque que présentent les antipsychotiques sur l'allongement du QTc.

Ziprasidone

La ziprasidone allonge plus l'intervalle QT que l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone, mais moins que le sertindole et la thioridazine (48). La ziprasidone a reçu l'approbation de la FDA en 2001, mais la mise en évidence d'un allongement modéré du QTc lors des premiers essais sur cet agent a retardé cette approbation jusqu'en 1998 et a entraîné la mise en oeuvre de nouveaux tests (114).

Tableau 9: Antipsychotiques présentant un risque élevé, moyen ou faible de provoquer un allongement significatif du QTc, selon le groupe *Cardiac Safety in Schizophrenia Group* (6).

Peu ou pas de données indiquant un risque	Données attestant d'un risque modéré	Données attestant d'un risque plus élevé
Halopéridol (oral)	Halopéridol (parentéral)	Thioridazine
Olanzapine	Trifluopérazine	Mésoridazine
Rispéridone	Chlorpromazine	Pimozide
Clozapine	Sulpiride	Sertindole
Quétiapine	Ziprasidone*	Dropéridol

* Bien que la ziprasidone allonge l'intervalle QT, les preuves cliniques sont encore insuffisantes pour évaluer l'étendue du risque cardiaque avec cet agent.

Au cours du processus d'approbation pour la ziprasidone, la FDA a travaillé en collaboration avec le fabricant pour concevoir une étude spéciale sur les effets secondaires cardiaques (3). Cette étude, l'étude 054, a comparé la ziprasidone avec d'autres antipsychotiques (halopéridol, thioridazine, olanzapine, rispéridone, quétiapine) et portait sur l'allongement du QTc chez les patients schizophrènes (N = 183; âge moyen 37,4 ans) présentant un ECG normal (QTc < 450msec) à la situation de référence (baseline). Tous les médicaments ont été administrés à la dose la plus élevée possible autorisée par la notice, sauf pour la thioridazine, qui a été administrée à une dose plus de deux fois inférieure à la dose la plus élevée recommandée (114). Les intervalles QTc des sujets ont présenté un allongement compris entre 35,6msec pour la thioridazine (dose maximale 300mg/jour) (malgré la dose faible utilisée!) et 4,7msec pour l'halopéridol (dose journalière maximale de 15mg/jour). Les moyennes pour les autres groupes étaient les suivantes: ziprasidone (20,3msec) (dose journalière maximale de 160mg), quétiapine (14,5msec) (dose maximale 750mg/jour), rispéridone (11,6msec) (dose journalière maximale 16mg/jour) et olanzapine (6,8msec) (dose journalière maximale 20mg/jour) (**Figure 5**). Dans cette étude, ce sont donc l'olanzapine et l'halopéridol qui ont le moins affecté le QTc. Cependant, il faut signaler que les fortes doses de rispéridone utilisées dans l'étude étaient considérablement plus élevées que la dose généralement administrée dans la pratique clinique. Seuls 2 groupes de patients ont présenté une altération du QTc supérieure à 5% par rapport à la situation de référence: le groupe sous thioridazine et le groupe sous ziprasidone. Il convient également de noter que dans l'étude 054, aucun patient, quel que soit le groupe, n'a présenté un intervalle QTc supérieur à 500msec. La thioridazine et la ziprasidone ont aussi présenté également la courbe dose-réponse

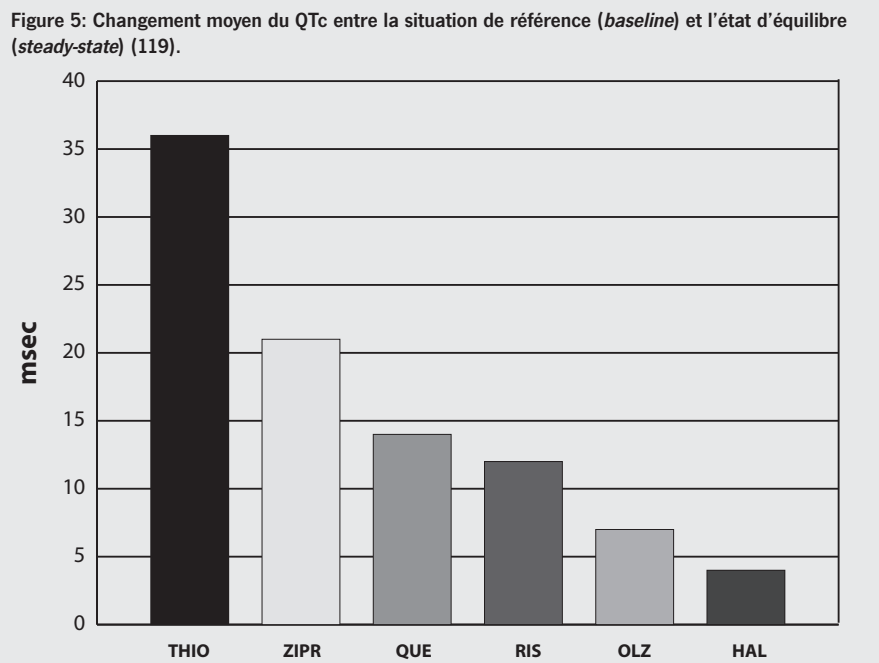


Tableau 10: Innocuité cardiaque de la ziprasidone (123).

- L'allongement du QTc semble être proportionnel à la dose.
- Le changement moyen du QTc est compris entre 6 et 10msec pour une dose quotidienne comprise entre 80 et 200mg.
- Le changement moyen du QTc est compris entre 15 et 20msec pour une dose quotidienne de 160mg (dose maximale recommandée).
- La dose typique doit normalement se situer entre 80 et 160mg/jour; l'efficacité étant apparemment proportionnelle à la dose, on s'attend donc à ce que des doses plus élevées soient utilisées.
- L'étude 054 a été menée en raison des préoccupations de la FDA concernant l'allongement du QTc lors de la demande initiale d'approbation.

la plus abrupte, en terme d'allongement de l'intervalle QTc (1). Cependant, la ziprasidone, métabolisée en partie via l'enzyme CYP 3A4, n'a pas présenté de renforcement de l'effet d'allongement du QT en présence de kétoconazole (un inhibiteur de l'enzyme CYP 3A4) (3).

Les données concernant l'innocuité cardiaque de la ziprasidone sont fournies dans le **tableau 10**.

A ce jour, aucun cas de TdP n'a été signalé avec la ziprasidone. Diverses données suggèrent que la TdP ne serait pas un problème grave avec la ziprasidone. D'autre part, la littérature relative à l'allongement du QTc et aux médicaments non cardiaques, insiste sur le fait que le risque de TdP et de mort subite n'est devenu apparent qu'après plusieurs années de commercialisation.

Premièrement, parce que la TdP et la mort subite sont des complications très rares; deuxièmement, parce que les essais cliniques ont des critères d'inclusion très sélectifs et excluent les patients susceptibles de développer une TdP, notamment les personnes âgées, les cas de toxicomanie comorbide ou de troubles physiques comorbides et les patients prenant plusieurs médicaments. A cet égard, il faut noter que la plupart des données d'innocuité concernant la ziprasidone proviennent d'essais cliniques (36). En outre, on manque de données sur l'innocuité cardiaque de la ziprasidone > 160mg/jour; on ne dispose d'aucune donnée sur la forme intramusculaire à courte durée d'action (1). La notice de la ziprasidone présente des mises en garde qui déconseillent l'utilisation chez les patients présentant une hypokaliémie, une hypomagnésémie, un syndrome d'allongement du QT congénital,

des antécédents d'arythmies cardiaques ou d'infarctus du myocarde ou un traitement concomitant à base d'autres médicaments allongeant le QTc (114).

Adolfsson & Lindblom (2002) ont signalé 2 cas de perturbations de la conduction cardiaque chez des patients recevant de la ziprasidone en monothérapie. Un patient a présenté un allongement de l'intervalle QTc de 110msec environ 1 mois après la première prise de ziprasidone à une dose de 160mg/jour. Une réduction de la dose a fait baisser à la fois l'intervalle QTc et l'efficacité clinique. Le second patient a développé un bloc AV de type I après 7 semaines d'un traitement à la ziprasidone à 160mg/jour. Dans ces cas, il est important de remarquer que les deux patients ont développé ces complications en l'absence de médicaments concomitants. Dans un traitement psychiatrique normal, de nombreux patients reçoivent plusieurs médicaments (voir plus loin) qui risquent de s'associer ou de synergiser avec la ziprasidone pour entraîner de graves perturbations de la conduction cardiaque (79).

Sertindole

Le sertindole est un antipsychotique qui n'a jamais été commercialisé aux Etats-Unis et a été retiré du marché européen en 1998 après plusieurs cas de mort subite associés à un allongement de l'intervalle QTc (14, 114, 124). 12 décès inexplicables et 23 cas de syncope ont été observés parmi les 1 446 patients lors des essais de précommercialisation du sertindole. En 1998 le *Committee on Safety of Medicines* du Royaume-Uni a démontré l'implication du médicament dans 36 décès inexplicables et 13 arythmies graves, mais non fatales, et a suspendu la commercialisation du sertindole (28, 48). Les données contenues dans la NDA (*New drug Application*) du sertindole indiquent un allongement moyen du QTc compris entre 21msec et

30msec pour une dose de 24mg; avec environ 7% à 8% de patients présentant une ou plusieurs valeurs de QTc supérieures à 500msec (80). A l'inverse, moins de 0,1% des patients sous ziprasidone (14) lors des études de phases II et III présentaient un intervalle QTc supérieur ou égal à 500msec. L'étude de Zimbrow et al (1997) comprenait 497 patients hospitalisés recevant une dose de sertindole, d'halopéridol ou de placebo pendant 8 semaines. Les résultats ont montré des augmentations liées à la dose pour les intervalles QT et QTc dans le groupe sertindole nettement plus importantes que dans le groupe placebo; en revanche, on n'observe aucune différence entre les trois groupes pour le pourcentage de patients ayant présenté un QT ou un QTc supérieur à 500msec (80). Une revue de Czekalla et al (2001) rapporte une occurrence d'un QTc supérieur ou égal à 500msec chez 3,1% à 4% des patients sous sertindole et chez 0,06% à 1,2% des patients sous ziprasidone (14). Agelink et al (2001), dans une étude portant sur 51 patients schizophrènes hospitalisés ne prenant initialement aucun médicament, ont montré que le sertindole (12mg/jour) allongeait de façon significative le QTc moyen ($p < 0,05$) (66).

Rispéridone

La rispéridone ne comporte qu'un faible risque direct pour la fonction cardiaque (114). Elle peut allonger l'intervalle QTc (48). Cependant, sauf dans des cas de surdosage (72, 125, 126), la rispéridone semble avoir un profil favorable (4). Lemmens et al (1997), après avoir regroupé les données d'études à court terme (N = 1.885) et à long terme (N = 1.156), ont évalué les informations concernant l'innocuité cardiovasculaire de la rispéridone. Chez les patients recevant de la rispéridone à des doses comprises entre 1 et 16mg/jour, le changement moyen du QTc varie entre -5,5 et 4,4msec, ce qui est cliniquement insignifiant (68). Lors d'une étude menée

par Brecher et al (1996) sur 103 patients âgés recevant de la rispéridone à des doses comprises entre 1 et 6mg par jour pendant 12 semaines, aucune modification significative de l'intervalle QTc n'a été observée. Le changement moyen du QTc variait entre (-2) et (-1)msec (127). D'autres résultats indiquent que la rispéridone peut être utilisée en toute sécurité chez des patients âgés. Yerrabolu et al (2000), lors d'une étude portant sur 20 patients âgés (âge moyen de 70 ans), ont observé que la rispéridone – bien qu'elle ait allongé l'intervalle QT ($p < 0,001$) – n'a cependant eu aucun effet significatif sur la dispersion du QT. De plus, pendant la période de suivi, aucune incidence de mort subite ou de symptômes suggérant une arythmie ventriculaire n'a été observée (73). Un seul cas de mort subite d'une jeune femme schizophrène recevant 2mg/jour de rispéridone et 100mg/jour d'amantadine a été signalé. Après une crise d'épilepsie, son coeur s'est arrêté deux fois et elle est décédée. Pendant les deux arrêts, les ECG présentaient des signes de dissociation mécanique/électrique (activité électrique sans pouls). Malgré un allongement significatif de son intervalle QTc, elle n'a pas présenté de TdP ou de tachycardie ventriculaire. La rispéridone allonge l'intervalle QTc, mais le seul cas signalé de mort subite n'était pas dû à une TdP (70). A ce jour, aucun cas de TdP chez des patients sous traitement de rispéridone n'a été signalé (36). Lors de la réunion de l'*American College of Neuropsychopharmacology* (ACNP) en 2001, la forme IM à longue durée d'action a été présentée et aucun effet significatif clinique sur le QTc n'a été rapporté. La rispéridone semble donc n'avoir aucun effet significatif sur le QTc lorsqu'elle est administrée aux doses cliniques habituelles (128).

Clozapine

La clozapine risque de modifier l'ECG et l'on a signalé des cas isolés d'arythmie cardiaque, de cardiomyopathie, de péricardite et de myocardite

(avec ou sans d'acidophilie), dont certains ont été fatals (113). Il semble que l'allongement du QTc dû à la clozapine soit proportionnel à la dose, se corrige de lui-même avec le temps, soit plus important pendant les premières phases du traitement, généralement bénin, et que l'allongement pathologique du QTc soit rare (36, 115). Des études effectuées sur des modèles animaux, un coeur de félin, par exemple, ont montré une augmentation de pourcentage proportionnelle à la dose du QTc comprise entre 7 et 43% après injection du médicament; cependant, à une dose contrôlée de 0,5 mmol/l, l'allongement était bien moindre qu'avec l'halopéridol, la rispéridone ou le sertindole (129). Trois rapports ont été établis sur les effets de la clozapine sur les patients schizophrènes (128). Agelink et al (2001) ont montré que la clozapine (100mg/jour) n'allongeait pas de façon significative l'intervalle QT (66). Dans une étude rétrospective relative aux anomalies d'ECG chez 61 patients traités à la clozapine, Kang et al (2000) ont montré que la clozapine allongeait l'intervalle QTc selon un schéma proportionnel à la dose. L'allongement pathologique du QTc a toutefois été rare et n'a été signalé que chez 2 patients (67). D'autre part, dans le cadre d'une analyse sur la fréquence cardiaque de 56 patients schizophrènes traités à la clozapine, l'halopéridol ou l'olanzapine et de 53 patients volontaires en bonne santé, Cohen et al (2001) ont montré que les patients schizophrènes traités par la clozapine (300-700mg/jour) présentaient des allongements de l'intervalle QTc contrairement au groupe témoin ($p < 0,0001$)(61). La clozapine présente donc en général un risque faible, mais il convient de signaler que d'autres données sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme (128). Par conséquent, une surveillance régulière de l'ECG, surtout lorsque des doses élevées sont administrées, est fortement conseillée (115).

Olanzapine

L'olanzapine semble ne comporter qu'un faible risque direct pour la fonction cardiaque (114). Un allongement de l'intervalle QTc n'a été observé qu'en de très rares cas (115). Les données précliniques et cliniques disponibles n'indiquent pas que l'olanzapine est impliquée dans l'allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc et dans les phénomènes électrophysiologiques cardiaques associés, si le médicament est administré à la dose thérapeutique (130). Un allongement du QTc par rapport à la situation de base a été observé chez 5% des patients traités. Néanmoins, l'évolution moyenne n'était que de 1,3msec, ce qui n'est pas statistiquement significatif par rapport au placebo (131). Comme l'olanzapine orale, l'olanzapine IM semble également avoir un profil favorable en ce qui concerne l'intervalle QTc (132).

Quétiapine

Les essais n'ont pas montré de modification durable pour l'intervalle QTc (115). Les données provenant d'essais cliniques de phase II/III sur la quétiapine indiquent que le changement moyen de l'intervalle QTc est léger et que le pourcentage de patients présentant des changements cliniquement significatifs est identique à celui observé dans le groupe placebo (quétiapine 0,9% et placebo 1,3%) (133). Lors d'un essai multicentrique à double insu sur 6 semaines mené par Arvanitis & Miller (1997), les patients ont reçu des doses variées (300, 600 et 750mg). Aucune différence significative dans les intervalles du QT entre les trois groupes recevant de la quétiapine et le groupe placebo n'a été observée (60). Avec la quétiapine, des allongements moyens du QTc de 8msec maximum ont été observés, mais aucun cas d'allongement supérieur à 500msec n'a été signalé (131), sauf dans des cas de surdosage. Un surdosage de quétiapine,

concomitant à des doses thérapeutiques de rispéridone, peut provoquer un allongement considérable de l'intervalle QTc. Un rapport concernant un patient ayant ingéré un surdosage de quétiapine de 2.000mg (+ rispéridone à 3mg/jour) indique qu'environ 2 heures après l'ingestion de la quétiapine, l'ECG a montré un intervalle de QTc de 537msec. Une surveillance continue par ECG pendant les 18 heures suivantes n'a pas montré d'épisode de tachycardie ventriculaire. Sur les quatre précédents cas de surdosage de quétiapine rapportés (respectivement 3.000, 4.700, 9.600, > 10.000mg), un seul était associé à un allongement de l'intervalle QTc, mais sans déclenchement d'arythmie ventriculaire pouvant être fatale. Dans ce cas, un jeune homme de 19 ans a ingéré 9.600mg de quétiapine et développé un allongement de l'intervalle QTc atteignant 710msec, 14 heures après l'ingestion de quétiapine (75). Parmi les autres médicaments prescrits à ce jeune homme figuraient le clonazépam et la fluvoxamine. La fluvoxamine inhibe l'enzyme CYP 450 3A4, qui métabolise également la quétiapine; les auteurs se demandent si l'association pourrait avoir augmenté le taux de quétiapine dans le sang (134). Aucun changement cliniquement important des intervalles moyens du QT n'a été observé lors d'une étude portant sur 151 patients psychotiques âgés (≥ 65 ans) recevant 25 à 800mg de quétiapine par jour. Seul 1 patient a été retiré de l'étude en raison d'un allongement de l'intervalle QT (77). La quétiapine semble donc être sûre à des doses cliniques usuelles (128). Néanmoins, les informations de prescription de la quétiapine recommandent la précaution pour le traitement des patients ayant des antécédents cardiaques connus (114).

Les résultats des études à long terme réalisées par Duffy et al (2001) sur des chiens et des singes n'ont montré aucun effet significatif de la

quétiapine sur la fréquence cardiaque moyenne ou sur l'intervalle QTc (chien ou singe) pour les différentes doses testées. De même, dans l'étude de toxicité aiguë chez le chien, une dose de 600mg de quétiapine n'a pas provoqué de changements sur l'ECG, notamment sur l'intervalle QT, bien que la taille réduite du groupe interdise toute analyse statistique (135). Une autre étude de Duffy et al (2001) montre que la quétiapine a un profil d'interaction sur le canal ionique qui pourrait être différent de celui des autres nouveaux antipsychotiques. Cette étude montre que la quétiapine réduit les courants calciques et sodiques dans les cellules musculaires cardiaques isolées d'un lapin à des concentrations du même ordre de grandeur que celles inhibant les courants potassiques. Ce schéma d'interaction avec le canal ionique contraste avec les profils des autres nouveaux antipsychotiques, notamment le sertindole, la ziprasidone, la rispéridone et l'olanzapine. Ces médicaments réduisent l'amplitude du courant HERG à leurs concentrations plasmatiques thérapeutiques, tandis que l'inhibition du courant sodique dans des cellules musculaires atriales isolées chez l'homme se produit à des concentrations plasmatiques largement supérieures. Des interactions multiples du canal ionique semblent donc limiter l'effet de l'interaction I_{Kr} sur l'intervalle QT (136).

Zotépine

La zotépine entraîne un allongement de l'intervalle QTc proportionnel à la dose (115). Dans une analyse portant sur six essais cliniques, impliquant 537 patients au total, la zotépine est associée à un allongement, faible mais statistiquement significatif, de l'intervalle QTc (augmentation moyenne de 8,3msec). Parmi les patients sous zotépine, 106 (20%) ont présenté un allongement du QTc supérieur à 30msec et 21 (4%) un allongement du QTc supérieur à 60msec (36).

Aripiprazole

Sur des modèles canins, les effets sur l'intervalle QTc ne sont pas significatifs à une dose comprise entre 0,3 à 3mg/jour, alors que les intervalles PR et QT sont raccourcis (128). Lors d'une étude d'innocuité récente, une réduction du QTc a été observée (-1msec), contrairement à la rispéridone (+ 6msec) et à l'halopéridol (< +1msec) (82). Dans une étude randomisée à double insu portant sur 414 patients schizophrènes ou présentant des troubles schizo-affectifs, et comparant l'aripiprazole (15mg/jour, 30mg/jour) au placebo, avec l'halopéridol (10mg/jour) comme témoin actif, Kane et al (2002) ont observé qu'aucun des patients recevant l'aripiprazole n'a présenté d'allongements cliniquement significatifs de l'intervalle QTc (soit un QTc \geq 450ms et une augmentation \geq 10% par rapport à la situation de référence). Les intervalles QTc les plus élevés enregistrés pour chaque groupe aripiprazole étaient les suivants: aripiprazole 15mg: 453ms; aripiprazole 30mg: 453ms (83). Les données sont néanmoins encore insuffisantes (128).

En ce qui concerne les nouveaux antipsychotiques, les données disponibles indiquent un risque supérieur d'allongement QTc avec le sertindole, et un risque très modéré avec la ziprasidone.

Traitement concomitant et allongement de l'intervalle QTc

La polymédication risque de s'étendre à plusieurs antipsychotiques et à des médicaments pour d'autres indications médicales. La polymédication présente deux risques majeurs (6):

- *La possibilité que le patient reçoive plusieurs médicaments qui allongent de façon significative l'intervalle QTc.*

L'étude de Ascher-Svanum et al (2001) a démontré que l'utilisation concomitante de médicaments allongeant le QTc posait un

problème sérieux chez les personnes souffrant de schizophrénie. Les auteurs ont examiné rétrospectivement l'utilisation concomitante de médicaments allongeant le QTc parmi des patients recevant déjà un traitement principal contre la schizophrénie (N = 1.938) ou des troubles bipolaires (N = 3.153). Ils ont observé que plus de la moitié des individus de cette étude (59% des patients schizophrènes; 62% des patients avec troubles bipolaires) prenaient au moins un médicament concomitant allongeant le QTc, ce qui indique que la prescription d'un antipsychotique susceptible d'allonger le QTc risque d'aboutir à une polymédication avec d'autres médicaments allongeant le QTc pour la moitié des patients. Parmi les médicaments allongeant le QTc utilisés à des fins non psychiatriques, les antimicrobiens sont les plus courants, tandis que les antidépresseurs sont les médicaments allongeant le QTc les plus fréquemment prescrits à des fins psychiatriques (31).

- *La possibilité que le patient reçoive un médicament qui inhibe le système cytochrome hépatique métabolisant, en particulier les enzymes CYP 450 1A2, 3A4 et 2D6, ce qui risque d'aboutir à des taux plasmatiques élevés d'une médication allongeant le QTc.*

Il est évident que les médicaments avec lesquels l'allongement de l'intervalle QTc est minime peuvent, par interaction avec d'autres composants, aboutir à des conséquences fatales (48). Par exemple, lors d'une étude récente, l'ajout de l'antidépresseur néfazodone à la loratadine, un antihistaminique courant, a entraîné une augmentation de 22msec du QTc. Ceci est sans doute dû à l'augmentation des taux sanguins de loratadine après l'inhibition par la néfazodone du système cytochrome

Tableau 11: Médicaments inhibant le métabolisme des agents antipsychotiques (6).

- **Type de CYP 450: 1A2**
Agents antipsychotiques métabolisés par l'enzyme CYP 450: clozapine, halopéridol, olanzapine
Agents inhibant l'enzyme CYP 450: ciprofloxacine, énoxacine, fluvoxamine, cimétidine
- **Type de CYP 450: 3A4**
Agents antipsychotiques métabolisés par l'enzyme CYP 450: clozapine, halopéridol, pimozide, quétiapine, ziprasidone, sertindole
Agents inhibant l'enzyme CYP 450: fluvoxamine, fluoxétine, ciprofloxacine, itraconazole, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, indinavir, ritonavir, délavirdine, efavirenz, méthadone, amiodarone, cimétidine, néfazodone, jus de pamplemousse
- **Type de CYP 450: 2D6**
Agents antipsychotiques métabolisés par l'enzyme CYP 450: clozapine, halopéridol, perphénazine, quétiapine, rispéridone, thioridazine
Agents inhibant l'enzyme CYP 450: fluoxétine, paroxétine, cimétidine, quinidine, ritonavir, amiodarone, clomipramine, chlorphéniramine, méthadone

CYP-450 3A4, qui métabolise la loratadine (3). Le **tableau 11** répertorie les médicaments les plus couramment prescrits qui sont des inhibiteurs des enzymes CYP450 1A2, 3A4 et 2D6 métabolisant les médicaments, ainsi que les antipsychotiques qui sont métabolisés par ces enzymes et donc affectés par l'inhibition.

Comme nous l'avons vu précédemment, les antidépresseurs tricycliques (TCA) risquent également d'allonger l'intervalle QT (3, 44, 56, 137) (**Tableaux 4 et 8**). Les TCA ont des effets similaires à ceux des antiarythmiques de catégorie IA (par exemple, la quinidine), notamment la suppression de certaines arythmies et le ralentissement de la conduction cardiaque. Les patients souffrant déjà de bloc de bran-

che (QRS > 0,11) à qui l'on prescrit des TCA risquent de développer des blocs cardiaques graves. En extrapolant à partir des études CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), la plupart des experts ont conseillé la prudence dans l'utilisation des TCA chez des patients cardiaques, en particulier chez ceux souffrant d'ischémie myocardique. Les cliniciens risquent d'omettre le fait que la carbamazépine peut également provoquer des anomalies de la conduction atrioventriculaire, un bloc cardiaque et même une asystole (3). Les résultats de l'étude de Reilly et al (2000) laissent supposer que, indépendamment de l'existence d'une insuffisance cardiovasculaire, des doses thérapeutiques de TCA peuvent allonger l'intervalle QT (56). Même si les TCA sont indiqués dans le traitement de patients (schizophrènes) gravement déprimés, le seuil d'utilisation doit s'élever en cas d'allongement du QT (44). Les données indiquent que la prise concomitante de neuroleptiques et de TCA, par rapport aux TCA en monothérapie, peut augmenter de façon significative le risque d'événements cardiaques indésirables. Au cours d'une étude rétrospective de 70 admissions consécutives dans une unité de soins intensifs pour surdosage de TCA, Wilens et al (1990) ont identifié 12 patients qui avaient ingéré simultanément un neuroleptique. En comparant les 12 patients du groupe TCA-neuroleptique et les patients du groupe TCA seul, les auteurs ont découvert que les patients du groupe TCA-neuroleptique présentaient une augmentation du seuil pour la prévalence de l'allongement du QTc ($p < 0,05$) (137). Reilly et al (2000) ont observé des intervalles QTc anormalement allongés (c'est-à-dire

supérieurs à 456msec) chez 11% des patients psychiatriques sous TCA uniquement, contre 15% des patients prenant des combinaisons d'antipsychotiques et de TCA (56). L'allongement du QT peut également se produire avec le lithium (44).

De nombreux médicaments risquent de servir de "déclencheurs" potentiels de TdP chez des patients ayant déjà un intervalle QT long, par exemple, des patients présentant un syndrome congénital du QT long ou ceux recevant un médicament allongeant le QT. Parmi ces agents "déclencheurs", on peut citer l'albutérol (bronchodilatateur), l'amantadine (dopaminergique), la cocaïne (toxicomanie), l'éphédrine (bronchodilatateur), la norépinéphrine (vasoconstricteur), la phénylpropanolamine (décongestionnant), la pseudoéphédrine (décongestionnant) et la sibutramine, un médicament anti-obésité. Le **tableau 12** présente une liste de médicaments qu'il est déconseillé de prescrire avec des antipsychotiques.

Évitez d'associer des antipsychotiques à des médicaments pouvant potentiellement allonger le QTc ou à des médicaments inhibant le système cytochrome hépatique métabolisant. L'association d'antipsychotiques et d'antidépresseurs tricycliques est particulièrement risquée.

Physiopathologie

Allongement de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG est dû à l'allongement des potentiels d'action des myo-

Tableau 12: Ne pas prescrire d'antipsychotiques susceptibles d'allonger le QTc avec les médicaments ci-dessous (d'après 10).

Antiarythmiques	Antipsychotiques	Antimicrobiens	Autres	TCA
Dofétilide Sotalol Quinidine Autres antiarythmiques de catégorie Ia et III	Mésoridazine Thioridazine Chlorpromazine Dropéridol Pimozide	Sparfloxacine Gatifloxacine Moxifloxacine Halofantrine (malaria) Méfloquine (malaria) Pentamidine (leishmaniose)	Trioxyde d'arsenic (leucémie) Acétate de lévométhadyl (prise en charge de la dépendance aux opioïdes) Mésylate de dolasétron (nausées et vomissements postopératoires) Probucol (agent hypolipidémiant) Tacrolimus (greffe d'organe)	Amitriptyline Imipramine

cytes ventriculaires, provoqué par une réduction des courants sortants pendant les phases 2 et 3 du potentiel d'action (33). Les antipsychotiques sont connus pour leurs effets sur différents canaux ioniques. Les médicaments peuvent allonger l'intervalle QT en intervenant sur n'importe lequel de ces canaux (138, 139). Cependant, le canal le mieux étudié est le canal HERG I_{Kr} . Des études ont montré que les antipsychotiques halopéridol et sertindole provoquaient un allongement de l'intervalle QT et bloquaient potentiellement les canaux HERG. Néanmoins, il serait trop simple d'en conclure que l'allongement du QT observé avec les antipsychotiques serait uniquement dû au blocage de ces canaux (138).

Torsades de Pointes (TdP)

Bien que plusieurs mécanismes soient susceptibles d'être à l'origine du développement de TdP, les post-dépolarisations précoces (PDP) ont été reconnues comme l'un des mécanismes sous-jacents les plus importants. Les PDP sont des dépolarisations se produisant pendant les phases 2 et 3 du potentiel de transmembrane avant la fin de la repolarisation. Ceci peut donner lieu à un ou plusieurs potentiels d'action,

provoquant des extrasystoles ventriculaires multifocales et des tachycardies ventriculaires polymorphes (PMVT)/TdP. La TdP peut entraîner une pré-syncope, une syncope et une mort subite (fibrillation ventriculaire). Elle est souvent considérée comme une cause de décès liée aux antipsychotiques (138).

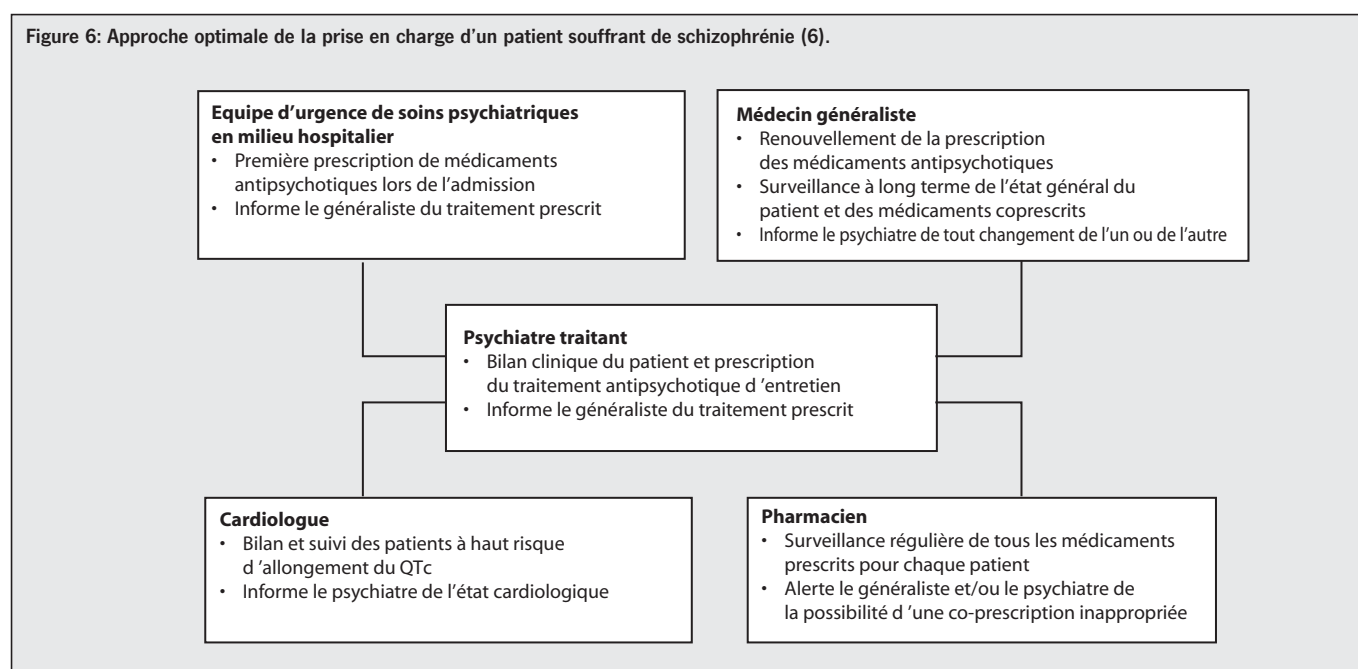
Un courant sodique interne persistant non-inactivé pendant la phase de plateau du potentiel d'action ou des courants sortants I_{Kr} et I_{Ks} réduits pourraient allonger la repolarisation cardiaque et le potentiel d'action cardiaque, entraînant l'allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG. Un allongement excessif du potentiel d'action cardiaque pourrait provoquer une re-dépolarisation des canaux calciques de type L ou des canaux sodiques, entraînant des PDP précoces, un mécanisme in vivo qui pourrait être sous-jacent aux TdP (140).

La dépolarisation des cellules ventriculaires est le résultat d'un influx rapide des ions sodium par les canaux sodiques sélectifs. Les TCA bloquent ce canal sodique, ralentit la dépolarisation et allonge les intervalles QRS et QTc. La repolarisation concerne les canaux calciques, sodiques et quelques canaux potassiques, mais les canaux

potassiques jouent un rôle-pivot dans les TdP médicamenteuses. Le canal potassique le plus souvent impliqué dans les syndromes du QT médicamenteux est le canal potassique rectificateur (I_{Kr}). Ce mécanisme est complètement différent du blocage du canal sodique (dépolarisant), dans lequel un allongement médicamenteux du QRS n'est pas associé à une mort subite chez les individus ne présentant pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque. Ces éléments permettent d'expliquer pourquoi la thioridazine, un médicament qui bloque le canal I_{Kr} , est plus souvent associée à une mort subite chez des patients en bonne santé que les TCA, même si ces deux médicaments ralentissent la conduction cardiaque. Bien que les médicaments qui bloquent le canal I_{Kr} risquent de provoquer des arythmies chez des individus en bonne santé, de tels événements sont plus susceptibles de concerner des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. C'est pourquoi la TdP a semblé au départ limitée aux médicaments cardiaques (48).

Directives

Le groupe *Cardiac Safety in Schizophrenia Group* recommande de suivre les directives suivantes (7):



- les patients doivent être évalués en fonction de leurs facteurs de risque démographiques, de l'existence d'insuffisance cardiovasculaire comorbide, de la présence d'un syndrome du QTc long, de la prescription concomitante d'un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc, de l'existence de conditions hépatiques, rénales, hypothyroïdiennes ou psychiatriques comorbides et des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- chez les patients considérés à haut risque d'allongement de l'intervalle QTc, la prescription d'un antipsychotique présentant un potentiel minime d'allongement QTc est recommandée.

Ce groupe a établi les directives suivantes:

Pour les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'allongement du QTc:

- identifier les patients à risque. Les facteurs de risque d'allongement du QTc sont le sexe féminin, l'âge, certaines affections congénitales (notamment le syndrome du QT long idiopathique) et métaboliques (par exemple, l'hypokaliémie), les bradyarythmies et la prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc;
- envisager des examens pour détecter tout problème, aussi bien en préalable au traitement (*baseline*) que périodiquement pendant la durée du traitement:
 - obtenir un ECG au départ (*baseline*) avec suivi,
 - vérifier périodiquement les électrolytes;
- conseiller aux patients de:
 - rapporter immédiatement les événements suivants: tachycardie, étourdissement, vertiges, palpitations, etc.

- éviter tout abus de drogue et d'alcool,
- avertir leur médecin avant de prendre un autre médicament sous prescription;
- éviter, si possible, d'utiliser plusieurs antipsychotiques en même temps ou de prendre autres médicaments allongeant le QTc.

Si un patient développe une TdP, le médicament responsable doit être arrêté.

En dernier lieu, nous souhaitons insister sur l'importance d'une approche pluridisciplinaire pour le traitement d'un patient schizophrène, comme illustré par la **figure 6**.

Enfin, des programmes de prescription sur ordonnance avec avertissements d'interaction intégrés peuvent être utiles.

Tableau 8

Références	N	Dose	Durée	Facteurs de risque	QTc	TdP	Formule
NEUROLEPTIQUES							
THIORIDAZINE							
<i>Buckley, et al. 1995</i>	104 patients adultes	OD [quantité moyenne ingérée dans la DDD (defined daily dose) = 9,2]	4 ans	NR	60% QTc > 450ms (p = 0,001) (n = 97, sauf patients avec empoisonnement NL combiné) (OR = 4,7)	Arythmies (p = 0,004)	B
<i>Hartigan-Go, et al. 1996</i>	9 témoins sains	10mg (dose unique) 50mg (dose unique)	3 jours	Non	50mg: +23ms (p < 0,05) (4h)	Non	B
<i>Reilly, et al 2000</i>	64 patients psychiatriques	Dose faible	28 mois	Les patients présentant déjà une maladie cardiaque n'ont pas été exclus (seuls les patients avec une fibrillation atriale ou un bloc de branche ont été exclus)	23% patients QTc > 456ms (p < 0,001) Proportionnel à la dose 2/4 patients prenant au moins 600mg ont présenté un allongement du QTc La plupart des patients avec allongement du QTc prenaient des doses < 300mg/jour	Non	B
<i>Haddad & Anderson, 2002</i>	39 cas d'arythmies cardiaques suspectées au RU	Y compris cas à faible dose	Rapports depuis 1964	NR	NR	21 cas fatals	NR
HALOPERIDOL							
<i>Eulop, et al. 1987</i>	40 cas de maladie de Gilles de la Tourette	4,6mg (point final)	6 semaines	Non	+4,1ms (ns)	Non	B
<i>Shapiro, et al. 1989</i>	18 patients avec maladie de Gilles de la Tourette	4,3mg (moyenne au point final)	6 semaines	Non	+3,8ms (ns)	Non	NR
<i>Iwahashi, 1996</i>	117 schizophrènes	15,5mg (moyenne)	13 ans	Non	8 ont présenté un allongement du QTc (évolution moyenne du pourcentage 27)	Non	NR
<i>Anvanitis & Miller, 1997</i>	258 schizophrènes	12mg/jour	6 semaines	Non	+4ms	Non	NR
<i>Cohen, 2001</i>	18 schizophrènes	15,4mg (moyenne)	Long terme	Non	517,8ms [HC = 370ms]	Non	B
<i>Czekalla, et al. 2001</i>	1.342 schizophrènes et psychoses apparentées (4 études)	5-20mg/jour	6-8 semaines	NR	+0,97ms (15mg/jour, étude HGAD) -7,34ms (5-20mg/jour, étude HGAU) (p < 0,001)	Non	B
<i>Isdale, et al. 2001</i>	24 patients délirants et agités sans TdP 6 patients délirants et agités avec TdP i.v.	Dose max. 24h: 34mg i.v. Dose max. 24h: 112mg	12 mois (rétrospective)	Non	QT _F =+43ms (p = 0,002) QT _C =+41ms (p = 0,01) QT _F =+117ms (p = 0,004) QT _C =+105ms (p = 0,007)	6 TdP	B+F

DROPERIDOL						
<u>Lischke, et al. 1994</u>	40 patients en chirurgie	0,1mg/kg i.v. (10) 0,175mg/kg i.v. (10) 0,25mg/kg i.v. (20)	10min	Non	+37ms (1min) (p < 0,004) +44ms (1min) (p < 0,004) +59ms (1min) (p < 0,004)	Non B
<u>Reilly, et al. 2000</u>	37 patients psychiatriques	Dose faible	28 mois	Les patients avec antécédents cardiaques n'ont pas été exclus (seuls les patients avec une fibrillation atriale ou un bloc de branche ont été exclus)	OR ajustés = 6,7 (p = 0,004)	Non B
PIMOZIDE						
<u>Fulop, et al. 1987</u>	40 cas de maladie de Gilles de la Tourette	7,5mg (limite)	6 semaines	Non	+20ms (p < 0,0001)	Non B
<u>Shapiro, et al. 1989</u>	20 patients avec maladie de Gilles de la Tourette	10,68mg (moyenne au point limite)	6 semaines	Non	+24ms (p < 0,0001)	Non NR
<u>Desti, et al. 1999</u>	12 sujets sains	6mg oral dose unique	20h	Non	QTc _{max} = +13,3ms (p = 0,003) QTc _{moyen} = + 9ms (ns)	Non F
SULPIRIDE						
<u>Sugiyama, et al. 2002</u>	1 femme déprimée (81 ans)	150mg/jour	7 jours	Non	+51ms	Non B
AMISULPRIDE						
<u>Coulouvat & Dondey-Nouvel, 1999</u>	296 schizophrènes (11 études)	670 ± 283mg/jour (moyenne: exacerbation aiguë) 118 ± 107mg/jour (moyenne: schizophrénie avec sympt. négatifs prédominants)	122 ± 137 jours (moyenne)	NR (examens de laboratoire de routine non effectués pendant les 2 études)	3 patients ont présenté un allongement du QTc d'au moins 60ms	Non B
<u>AgeLink, et al. 2001</u>	12 schizophrènes	400mg/jour	14,1 jours (moyenne)	Non	-5,9ms	Non B
NOUVEAUX ANTIPSYCHOTIQUES						
CLOZAPINE						
<u>Kang, et al. 2000</u>	61 schizophrènes, schizo bipolaire	325,8mg/jour (moyenne)	180 jours	8 patients ont présenté des anomalies de l'ECG à la situation de référence avant le début du traitement à la clozapine	Dose r & allongement QTc (p = 0,032)	Non NR
<u>AgeLink, et al. 2001</u>	13 schizophrènes	100mg/jour	14,1 jours (moyenne)	Non	+10ms	Non B
<u>Cohen, et al. 2001</u>	21 schizophrènes	400mg/jour (moyenne)	Long terme	Non	502,9ms [HC = 370ms] (p < 0,0001)	Non B

RISPERIDONE						
<i>Lemmens, et al. 1997</i>	380 schizophrènes 103 patients âgés	8 semaines 12 semaines	1-16mg/jour 1-6mg/jour	NR	8 patients avec QTc ≥ 450ms -1ms (semaine 6), -2ms (semaine 12)	Non NR
<i>Tran, et al. 1997</i>	167 schizophrènes	7,2mg/jour	28 semaines	Les patients avec maladies graves ont été exclus	+4,4ms	Non NR
<i>Ravin & Levenson, 1997</i>	Case report	4mg/jour	5 jours	Comed. amantadine 100mg/jour	480ms (jour 5)	Non NR
<i>Acri & Hennefig, 1998</i>	31 cas OD	OD	Etude prospective de 13 mois	Pat 1: comed. Diphényhydramine Pat 2: comed. Imipramine, benzotropine, mésylate, ibuprofène Pat 3: abus de benzodiazépines	3 patients avec allongement du QTc pat 1: 100mg pat 2: inconnu (décédé) pat 3: 120-174mg	Non NR
<i>Dueñas-Laita, et al. 1999</i>	Case report OD	270mg dose unique	33 heures	NR	480ms (3h), 520ms (6h), 360ms (33h)	Non NR
<i>Yerrabolu, et al. 2000</i>	20 patients âgés	NR	NR	NR	+9ms (p < 0,001)	Non B
<i>Czekalla, et al. 2001</i>	140 schizophrènes	4-12mg	8 semaines		+2,04ms	B
OLANZAPINE						
<i>Tran, et al. 1997</i>	172 schizophrènes	17,2mg/jour	28 semaines	Les patients ayant une maladie grave ont été exclus	-4,9ms	Non NR
<i>Agelink, et al. 2001</i>	13 schizophrènes	20mg/jour	14,1 jours (moyenne)	NR	+ 15ms	Non B
<i>Cohen, et al. 2001</i>	17 schizophrènes	14,8mg/jour (moyenne)	Long terme	NR	504,6ms [HC=370ms]	B
<i>Czekalla, et al. 2001</i>	1.342 schizophrènes	5-20mg/jour	6-8 semaines	NR	Etude	HGAD HGAB HGBG
Non	et psychoses apparentées (4 études)					
+6,12ms					5mg 10mg	-4,55ms -6,51ms
7,83ms°					15mg	+8,44ms*
+3,46ms					20mg	-1,24ms
					* p = 0,038, °p = 0,049	
<i>Meehan, et al. 2001</i>	99 cas de maladie bipolaire: manie ou mixte	1 à 3 injections (10mg, 10mg, 5mg i.m.)	2h et 24h après première injection	NR	2h -2,31ms (placebo -3,24ms) 24h -5,06ms (placebo -2,57ms)	Non NR
QUETIAPINE						
<i>Beelen, et al. 2001</i>	Case report (femme de 31 ans avec syndrome de stress post-traumatique et dépression majeure (+RIS! 3mg/jour)	2.000mg (OD)	18 heures	Non	537ms (2,7h), 489ms (11,2h), 401ms (18h)	Non B

<u>Hustey, 1999</u>	Case report (schizophrène déprimé de 19 ans)	9.600mg (OD)	49 heures	NR	581ms (22h), 710ms (33h) 49h résolu	Non	NR
<u>McManus, et al. 1999</u>	151 psychoses (> 65 ans)	100mg/jour (moyenne)	73 jours (moyenne)	Non	0ms (1 patient s'est retiré après allongement du QTc [NR])	Non	NR
<u>Anvanitis & Miller, 1997</u>	258 schizophrènes	75-750mg/jour	6 semaines	Non	75mg -2ms 600mg +8ms 750mg -2ms	Non	NR
ZIPRASIDONE							
<u>Keck, et al. 1998</u>	139 schizophrènes ou troubles schizoaffectifs	40mg/jour 120mg/jour	4 semaines	Non	+4,7ms +1,4ms	Non	NR
<u>Simpson, et al. 2001</u>	136 schizophrènes	130mg/jour	8 semaines		+ 6ms		
<u>Adolfsson & Lindblom, 2002</u>	Case report personnalité "borderline" + syndrome d'anxiété	160mg/jour	1 mois	NR	+110ms (1 mois)	Non	NR
SERTINDOLE							
<u>Zimbroff, et al. 1997</u>	497 schizophrènes	12-24mg/jour	8 semaines	Non	12mg +11ms 20mg +19ms 24mg +21ms	Non	B
<u>Wilton, et al. 2001</u>	462 schizophrènes	4-24mg/jour	2 jours - 8 mois	5/6 patients qui prenaient d'autres antipsychotiques connus pour être associés à un allongement du QTc au moment de l'événement	6 patients avec allongement QTc présentant grande variation pour le moment de l'apparition (2 jours à plus de 8 mois) et pour la dose (4mg/jours à 24mg/jour)	Non	NR
<u>Agelink, et al. 2001</u>	13 schizophrènes	12mg/jour	14,1 jours (moyenne)	Non	+30,1ms (p < 0,05)	Non	B
ARIPRAZOLE							
<u>Carson, et al. 2002</u>	828 schizophrènes	2-30mg	6 semaines		-1ms		
<u>Kane, et al. 2002</u>	414 schizophrènes troubles schizoaffectifs	15-30mg/jour	4 semaines	Non	-2,02 (15mg), -3,38 (30mg)	Non	B
ANTIDEPRESSEURS							
TCA							
IMIPRAMINE							
<u>Burgess, et al. 1982</u>	8 volontaires sains	75mg (dose unique)	180 minutes	Non	Allongement significatif du QTc seulement après plus de 2h	Non	B

							+ 30min: -10ms + 60min: -4ms + 120min: +3ms + 180min: +15ms (p < 0,02)			
<u>Giardina, et al. 1983</u>	16 déprimés	3,5mg/kg/jour	3 semaines	Non	Non	Non	+ 21ms (p < 0,05)	Non	B	
<u>Fischl, 1985</u>	165 déprimés	150-300mg	6 semaines	NR	NR	Non	+12ms (p < 0,001)	Non	NR	
<u>Laird, et al. 1993</u>	14 déprimés	180mg	6 semaines	Non	Non	Non	+ 20ms (p < 0,003)	Non	NR	
DESIPRAMINE (DMI), CLOMIPRAMINE (CMI)										
<u>Rudorfer & Young, 1980</u>	14 déprimés	150mg/jour (taux sanguin moyen 201ng/ml)	3 semaines	Non	Non	Non	+11ms (ns)	Non	NR	
<u>Kutcher, et al. 1986</u>	10 personnes âgées déprimées (moyenne 70,8 ans)	[moyenne 352nmol/l]	4 semaines	Non, sauf pour un, qui a présenté un infarctus sous-endocardiaque stable	Non	Non	-30ms (p = 0,002)	Non	NR	
<u>Schroeder, et al. 1989</u>	20 enfants (7-12 ans)	5mg/kg/jour (max [moyenne 4,25])	8 semaines	Non	Non	Non	+10ms (p < 0,05)	Non	B	
<u>Stern, et al. 1991</u>	34 déprimés	200mg/jour [140,2ng/ml]	5 semaines	Non	Non	Non	+10,9ms (p = 0,004)	Non	B	
<u>Leonard, et al. 1995</u>	47 enfants et adolescents (7-17 ans)	157mg/kg (DMI) 150mg/kg (CMI)	5 semaines	Non	Non	Non	DMI: +16,8ms (p = 0,05) CMI: +24,1ms (p = 0,05)	Non	B	
NORTRIPTYLINE										
<u>Schneider, et al. 1988</u>	10 personnes âgées (> 60 ans) déprimées	75mg/jour en moyenne taux sanguin moyen 106ng/ml]	6 semaines	12 patients sur 21 dans cette étude présentaient des ECG normaux avant le traitement	Non	Non	420 à 426ms après 6 semaines (ns)	Non	NR	
<u>Wilens, et al. 1993</u>	49 enfants (5-12 ans) 33 adolescents (13-19 ans) 55% troubles de l'humeur, 79% ADHD	0,4-4,9mg/kg	12,2 mois	NR	NR	Non	Tous les enfants +19ms, +18ms Adolescents +22ms (tous p = 0,01)	Non	NR	
<u>Kiev, et al. 1994</u>	57 déprimés	75-150mg/jour	6 semaines	Non	Non	Non	B: + 16,6ms (semaine 2) (p < 0,001), + 14,4ms (semaine 6) (p < 0,001) F: + 4,0ms (semaine 2) (ns), -0,6ms (semaine 6) (ns)	Non	B+F	
<u>Roose, et al. 1998</u>	40 déprimés	74mg/jour (moyenne au point limite)	6 semaines	Cardiopathie ischémique	Cardiopathie ischémique	Non	+7ms (semaine 2), -11ms (semaine 6)	Non	NR	
AMITRIPTYLINE										
<u>Robinson, et al. 1982</u>	39 déprimés	150mg/jour	6 semaines	Non	Non	Non	+ 19ms (p < 0,05)	Non	NR	
<u>White, et al. 1983</u>	12 déprimés	250mg/jour (dosage max moyen)	4 semaines	NR	NR	Non	+ 12,5ms (p = 0,01)	Non	NR	
<u>Van de Merwe, et al. 1984</u>	5 déprimés	95,3mg/jour	4 semaines	Non	Non	Non	+ 28,4ms (jour 15) (p < 0,001), + 25,2ms (jour 29) (p < 0,001)	Non	B	

<i>Fisch., 1985</i>	54 déprimés	150-300mg	6 semaines	NR	+ 11ms (p = 0,014)	Non 1 patient avec retards de conduction intra-ventriculaire	NR
<i>Upward, et al., 1988</i>	12 déprimés	100mg/jour (1 semaine) 150-200mg/jour (3 semaines)	4 semaines	Non	- 7ms (semaine 1)(ns) + 6ms (semaine 4)(ns)	Non	B
<i>Kuhs & Rudolf, 1990</i>	20 déprimés (âge moyen 41 ans)	150mg/jour [concentration sanguine du médicament à la semaine 6 = 60,6ng/ml]	6 semaines	Non	+15ms (semaine 3), +15ms (semaine 6)	Non	B
DOXEPINE							
<i>Fisch., 1985</i>	56 déprimés	150-300mg	6 semaines	NR	+3ms		NR
<i>Baker, et al., 1997</i>	20 déprimés	169mg	6 semaines	Non	+8ms (semaine 2), +13ms (semaine 4), +8ms (semaine 6) (ECG à 12 dérivation)	Non	B
MAPROTILINE							
<i>Fulop, et al., 1987</i>	15 déprimés	200mg	3 semaines		+4ms (semaine 1), +4ms (semaine 2), +10ms (semaine 3) (p < 0,1)	Non	B
IMAO							
<i>Robinson, et al., 1982</i>	45 déprimés	60mg/jour (phénelzine)	6 semaines	Non	-19ms (p < 0,05)	Non	NR
<i>White, et al., 1983</i>	10 déprimés	36mg/jour (moyenne:posologie max) (tranylcypromine)	4 semaines	NR	+4,2ms (ns)	Non	NR
TRAZODONE							
<i>Burgess, et al., 1982</i>	8 volontaires sains	150mg (dose unique)	180min	Non	+ 30min: +24ms (p < 0,02) + 60min: +28ms (p < 0,01) + 120min: +25ms (p < 0,01) + 180min: +25ms (p < 0,05)	Non	B
<i>Van de Merve, et al., 1984</i>	6 déprimés	223mg/jour	4 semaines	Non	Sign. ↑ au jour 1 (p < 0,01) - 9ms (jour 15), -3,4ms (jour 29)	Non	B
SSRI							
FLUOXETINE							
<i>Fisch., 1985</i>	312 déprimés	40-80mg	6 semaines	NR	+ 2ms (ns)	Non	NR
<i>Upward, et al., 1988</i>	11 déprimés	40mg/jour (1 semaine)	4 semaines	Non	+ 6ms (semaine 1) + 10ms (semaine 4)	Non	B

	60-80mg/jour (3 semaines)								
<u>Baker, et al. 1997</u>	20 déprimés	37mg	6 semaines	Non	Non	+ 1ms (semaine 2), + 0ms (semaine 4), + 0ms (semaine 6) (ECG à 12 dérivations)	Non	Non	B
<u>Roose, et al. 1998</u>	27 déprimés (moyenne 73,3 ans)	20mg/jour (2 premières semaines) 40-60mg/jour	7 semaines	Insuffisance cardiaque existante (insuffisance cardiaque, trouble de la conduction et/ou arythmie ventriculaire)	Non	+ 9ms (semaine 2)	Non	Non	NR
SERTRALINE									
<u>Guy & Silke, 1990</u>	2.500 déprimés (4 études) amitriptyline	50-400mg	4-8 semaines	NR	NR	Sertraline: 0ms (QTc 50%), 0ms (67% patients) Amitriptyline: +5ms (QTc 50%), +15ms (67% patients)	Non	Non	NR
<u>Wilens, et al. 1999</u>	53 enfants 39 adolescents (6-17 ans)	167mg (dose moyenne)	12 semaines	Non	Non	-1% QTc (semaine 12)	Non	Non	B
<u>Shapiro, et al. 1999</u>	24 déprimés après IM aigu (5 à 30 jours)	79,8mg (dose quotidienne finale moyenne)	16 semaines	IM aigu	Non	-7,3ms (intervalle QT)	Non	Non	NR
PAROXETINE									
<u>Edwards, et al. 1989</u>	11 déprimés (âge moyen 40,1)	30mg/jour	4 semaines	Non	Non	-3ms (semaine 4)	Non	Non	B
<u>Kuhls & Rudolf, 1990</u>	20 déprimés (âge moyen 41)	30mg/jour [concentration sanguine du médicament à la semaine 6 = 58,1ng/ml]	6 semaines	Non	Non	-8ms (semaine 3), -4ms (semaine 6)	Non	Non	B
<u>Martin, et al. 1997</u>	12 hommes volontaires sains	20mg/jour (avec terféndine 60mg deux fois par jour pendant 8 jours)	15 jours	Non	Non	+5ms	Non	Non	B
<u>Roose, et al. 1998</u>	41 déprimés	22mg/jour (moyenne au point limite)	6 semaines	Insuffisance cardiaque ischémique	Non	-3ms (semaine 2), -1ms (semaine 6)	Non	Non	NR
FLUVOXAMINE									
<u>Roos, 1983</u>	64 patients de 4 études en double insu	variable	4-8 semaines	NR	NR	+1ms, TCA comparateurs: +5ms	Non	Non	B
<u>Laird, et al. 1993</u>	17 déprimés	240mg	6 semaines	Non	Non	0ms (semaine 6)	Non	Non	NR
CITALOPRAM									
<u>Rasmussen, et al. 1999</u>	12 volontaires sains	60mg/jour	4 semaines	Les intervalles QTc moyens sont restés dans la plage normale. Pas de différence avec le placebo	Non		Non	Non	B
	144 déprimés 149 déprimés	10-60mg 10mg 20mg	6-8 semaines	L'incidence des divers dia- gnostics cardiovasculaires (hypertrophie du ventricule	Non		Non	Non	

254 déprimés 113 déprimés 146 sous placebo 100 fluoxétine	40mg 60mg 20mg	1 an	gauche, bloc de branche droite) chez ces patients était < 3% à la situation de référence et pendant le traitement; pas de différence entre les groupes	0ms 0ms 0ms 0ms	Intervalle du QTc échelonnés entre 400 et 425ms. Pas de différences dans le QTc moyen chez les patients sous citalopram < ou > 60 ans	Non	Non	B+
depression < 60 ans > 60 ans		8 ans	Dans presque tous les cas, médicament concomitant allongeant le QTc. facteurs de risque médicaux préexistants ou cas de surdosage		17 cas d'allongement du QTc	Oui		
surveillance post-commercialisation (5 millions)								
BUPROPION								
<i>Kiev, et al. 1994</i>	58 déprimés	225-450mg	6 semaines	Non	B: -0,3ms (semaine 2) (ns), -6,4ms (semaine 6) (ns) F: -1,3ms (semaine 2) (ns), -9,4ms (semaine 6) (p < 0,05)	Non		B+F
<i>Shrier, et al. 2000</i>	Case report	1,5g (OD)	24 heures	NR	600ms (4h), 495ms (12h), 480ms (24h)	Non		NR
LITHIUM								
<i>Bucht, et al. 1984</i>	53 psychoses: troubles bipolaires, unipolaires schizo-affectifs	Taux moyen de lithium sérique = 0,65mmol/l	12 mois	Non	-10ms (mois 4), -10ms (mois 12)	Non		B
CARBAMAZEPINE								
<i>Kennebäck, et al. 1995</i>	10 sujets sains	800mg/jour	14 jours	Non	-1ms	Non		B
<i>Iwahashi, 1996</i>	21 schizophrènes (+HAL 16,3mg/jour)	3-10mg/kg/jour	> 6 mois	Non	11 ont présenté un QTc > 440ms (p < 0,001) (évolution moyenne du pourcentage. 29) 2 patients ont développé une insuffisance cardiaque	Non		NR

B: formule de Bazett, F: correction de Fridericia
 OD: surdosage
 OR: "Odds ratio"
 TCA: antidépresseur tricyclique
 SSRI: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

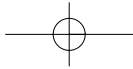
Références

- Maguire GA, Eisenberg PR, Koshes RJ, Piepho RW. Risk-benefit decisions about antipsychotic therapy versus cardiovascular concerns. *J Clin Psychiatry Audiograph Series* 2001;4(1):1-20.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. December, 1997.
- Pies RW. Antipsychotic medications and the QT interval. *International Drug Therapy Newsletter* 2001;36(11):85-8.
- Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotiques et sécurité cardio-vasculaire: données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *L'Encéphale* 2000;XXVI:62-72.
- Curkendall S, Mo J, Jones JK, Glasser D. Increased cardiovascular disease in patients with schizophrenia. Poster presented at the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001
- Ames D, Camm J, Cook P, et al. Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie. *Recommandations consensuelles du Cardiac Safety in Schizophrenia Group (CSISG)*. *L'Encéphale* 2002;XXVIII:552-62, cahier 1.
- Falkai P, Ames D, Camm J, et al. The risks of QTc prolongation in patients receiving medication for schizophrenia can be minimised by careful patient assessment. Poster presented at the CINP, 2002.
- Rubart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease* (6th ed.). Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company; 2001.
- Timmis AD, Nathan AW. *Essential cardiology* (3rd ed.). Blackwell Science; 1997.
- Vieweg WVR. Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 9):18-24.
- Robles de Medina EO, Daniëls MCG, Groenewegen A. *Elektrocardiografie*. In: Roelandt JRTC, Lie KI, Wellens HJJ, Van de Werf F (red.). *Leerboek cardiologie*. Houtem/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1995.
- Sgarbossa EB, Wagner G. *Electrocardiography*. In: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 1546-77
- Hamm CW, Willems S. Checkliste EKG. *Checklisten der aktuellen Medizin*. Thieme; 1996.
- Czekalla J, Beasley CM, Dellva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001;62(3):191-8.
- Malik M, Färbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002;87:220-8.
- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiogram. *Heart* 1920;7:353-70.
- Karjalainen J, Viitasalo M, Mänttari M, Manninen V. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *JACC* 1994;23(7):1547-53.
- Aytemir K, Maarouf N, Gallagher MM, Yap Y, Waktare JEP, Malik M. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. *PACE* 1999;22:1397-401.
- Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart* 2001;86:199-202.
- Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:154-60.
- Puljevic et al. *European Heart J* 1997;18:1343-98.
- Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm JA, Ruskin J. The QT interval. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2001;43(5)[Suppl 1]:1-45.
- Choy AM, Lang CC, Roden DM, et al. Abnormalities of the QT interval in primary autonomic failure. *Am Heart J* 1998;136:664-71.
- Zimetbaum P, Josephson ME. Pathophysiology and genetics of the long QT syndrome. *UpToDate* Mar 9, 2001.
- Haddad P. QTc prolongation and schizophrenia-managing the risks. *Progress in Neurology and Psychiatry* 2001 [Supplement].
- Pies RW. Antipsychotics: the heart of the problem. *Psychiatric Times* 2001;18:26-8.
- Haverkamp W, Eckardt L, Mönnig G, et al. Clinical aspects of ventricular arrhythmias associated with QT prolongation. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl K):K81-K88.
- Zarate CA Jr, Patel J. Sudden cardiac death and antipsychotic drugs. Do we know enough? *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1168-71.
- Ascher-Svanum H, Kennedy J, Stauffer V, Lee D, Haberman M. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmia in schizophrenia. Poster presented at the WWS 2002.
- Fattinger K, Roos M, Vergeres P, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of Internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-67.
- Ascher-Svanum H, Kennedy J, Lee D, Haberman M, Foster S. Concomitant use of QTc prolonging drugs in persons with schizophrenic and bipolar disorders. Poster presented at the WWS 2002.
- Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60[suppl 8]:29-41.
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;doi:10.1053/euhj.2000.2249, available online at <http://www.idealibrary.com>
- Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl K):K70-80.
- Woosley RL. Drugs that prolong the QT interval and/or induce Torsades de Pointes. <http://www.torsades.org/druglist.cfm>.
- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, Torsade de Pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62(11):1649-71.
- Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(2):85-95. Doi:10.1034/j.1600-0447.2003.02078.x.
- Steptoe A, Tavazzi L. The mind and the heart. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson PA, editors. *Diseases of the heart*. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company Ltd.
- Piccirillo G, Viola E, Nocco M, et al. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension* 1999;34:242-6.
- Gillis AM, Stoohs R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14(4):346-50.
- Koide T, Ozeki K, Kaihara S, et al. Etiology of QT prolongation and T wave changes in chronic alcoholism. *Jpn Heart J* 1981;22:151-66.
- Perera R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. *J Electrocardiol* 1997;30:337-9.
- Gamouras GA, Monir G, Plunkitt K, et al. Cocaine abuse: repolarisation abnormalities and ventricular arrhythmias. *Am J Med Sci* 2000;320:9-12.
- Smith AL, Book WM. Effect of noncardiac drugs, electricity, poisons, and radiation on the heart. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart* Volume 1 (10th Ed.). McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2001.
- Karch SB. Cardiac arrest in cocaine users. *Am J Emerg Med* 1996;14:79-81.
- Wetli CV, Fishbain DA. Cocaine-induced psychosis and sudden death in recreational cocaine users. *J Forensic Sci* 1985;30:873-80.
- Lange R, Cigarroa R, Flores E, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-62.
- Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1774-82.
- Vieweg WV. Torsade de Pointes, QT, and antipsychotic drugs. In: *Antipsychotic therapy and cardiovascular disease: an unfolding story. A symposium to be held during the APA 2002 Annual Meeting*. American Psychiatric Association; 2002.
- Taylor DM. Prolongation of QTc interval and antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1062.
- Tisdale JE, Rasty S, Padhi D, Sharma ND, Rosman H. The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1310-8.
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
- Mehtonen O-P, Aranko K, Mätkonen L, Vapaatalo H. A survey of 49 cases of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.

54. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *Clin Toxicol* 1995;33(3):199-204.
55. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, Mårtensson E, Thomas SHL. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:543-53.
56. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52.
57. Fulop G, Phillips RA, Shapiro AK, Gomes JA, Shapiro E, Nordlie JW. ECG changes during haloperidol and pimozide treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:673-5.
58. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, et al. Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:722-30.
59. Iwahashi K. Significantly higher plasma haloperidol level during cotreatment with carbamazepine may herald cardiac change. *Clin Neuropharmacol* 1996;19(3):267-70.
60. Arvanitis LA, Miller BG, and the Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (Quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-46.
61. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry* 2001;179:167-71.
62. Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994;79:983-6.
63. Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:10-20.
64. Sugiyama A, Satoh Y, Shiina H, Takeda S, Hashimoto K. Torsadogenic action of the antipsychotic drug sulpiride assessed using in vivo canine models. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:235-45.
65. Coulouvat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian®): a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:209-18.
66. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:8-13.
67. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, Kim YS. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000;61:441-6.
68. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. Tolerability and cardiovascular safety of risperidone. Poster presented at the 6th World Congress of Biological Psychiatry, Nice, France, June 22-27, 1997.
69. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):407-18.
70. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 1997;31:867-70.
71. Aciri AA, Henretig FM. Effects of risperidone in overdose. *Am J Emerg Med* 1998;16:498-501.
72. Dueñas-Laita A, Castro-Villamor MA, Martín-Escudero JC, et al. New clinical manifestations of acute risperidone poisoning. *Clinical Toxicology* 1999;37(7):893-4.
73. Yerrabolu M, Prabhudesai S, Tawam M, Winter L, Kamalesh M. Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Disease* 2000;2:10-2.
74. Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):389-97.
75. Beelen AP, Yeo K-TJ, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Human & Experimental Toxicology* 2001;20:215-9.
76. Hustey FM. Acute quetiapine poisoning. *J Emerg Med* 1999;17(6):995-7.
77. McManus DQ, Arvanitis LA, Kowalczyk BB, Seroquel Trial 48 Study Group. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):292-8.
78. Keck P Jr., Buffenstein A, Ferguson J, et al. Ziprasidone 40 and 120mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacol* 1998;140:173-84.
79. Adolfsson R, Lindblom Y. Cardiac conduction disturbances in 2 patients during ziprasidone monotherapy. Poster presented at the WWS 2002.
80. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:782-91.
81. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM, Shakir SA. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;15(2):120-6.
82. Carson WH, Stock E, Saha AR, McQuade RD, Kujawa MJ, Ingenito G. Meta-analysis of safety and tolerability with aripiprazole. *Schiz Res* 2002;53(3, Suppl.):86.
83. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Mirza WA. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):763-71.
84. Burgess CD, Hames TK, George CF. The electrocardiographic and anticholinergic effects of trazodone and imipramine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:417-21.
85. Giardina EV, Thomas Bigger J, Jr., Glassman AH, et al. Desmethylimipramine and imipramine on left ventricular function and the ECG: a randomized crossover design. *Int J Cardiol* 1983;2:375-85.
86. Fisch C. Effect of fluoxetine on the electrocardiogram. *J Clin Psychiatry* 1985;46[3, Sec. 2]:42-4.
87. Laird LK, Lydiard RB, Morton et al. Cardiovascular effects of imipramine, fluvoxamine, and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1993;54:224-8.
88. Rudorfer MV, Young RC. Desipramine: cardiovascular effects and plasma levels. *Am J Psychiatry* 1980;137(8):984-6.
89. Kutcher SP, Reid K, Dubbin JD, Shulman KI. Electrocardiogram changes and therapeutic desipramine and 2-hydroxy-desipramine concentrations in elderly depressives. *Br J Psychiatry* 1986;148:676-9.
90. Schroeder JS, Mullin AV, Elliott GR, et al. Cardiovascular effects of desipramine in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28(3):376-9.
91. Stern SL, Ribner HS, Cooper TB, Nelson LD, Johnson MH, Suckow RF. 2-hydroxydesipramine and desipramine plasma levels and electrocardiographic effects in depressed younger adults. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:93-8.
92. Leonard HL, Meyer MC, Swedo SE, et al. Electrocardiographic changes during desipramine and clomipramine treatment in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(11):1460-8.
93. Schneider LS, Cooper TB, Severson JA, Zemlenyi T, Sloane RB. Electrocardiographic changes with nortriptyline and 10-hydroxynortriptyline in elderly depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(6):402-8.
94. Wilens TE, Biederman J, Spencer T, Geist DE. A retrospective study of serum levels and electrocardiographic effects of nortriptyline in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(2):270-7.
95. Kiev A, Masco HL, Wenger TL, Johnston AJ, Batey SR, Holloman LC. The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. *Annals Clin Psychiatry* 1994;6(2):107-15.
96. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EV, Thomas Bigger J, Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:660-5.
97. Robinson DS, Nies A, Corcella J, Cooper TB, Spencer C, Keefover R. Cardiovascular effects of phenelzine and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1982;43(5)[Sec. 2]:8-15.
98. White K, O'Learly J, Razani J, Rebal R, Palmer R. Electrocardiographic effects of tranylcypromine vs. amitriptyline. *J Clin Psychiatry* 1983;44:91-3.
99. Van de Merwe TJ, Silverstone T, Ankier SI. Electrophysiological and haemodynamic changes with trazodone, amitriptyline and placebo in depressed out-patients. *Curr Med Res Opin* 1984;9(5):339-52.
100. Upward JW, Edwards JG, Goldie A, Waller DG. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:399-402.
101. Kuhs H, Rudolf GAE. Cardiovascular effects of

- paroxetine. *Psychopharmacology* 1990;102:379-82.
102. Baker B, Dorian P, Sandor P, Shapiro C, Schell C, Mitchell J, Irvine JM. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:15-21.
 103. Guy S, Silke B. The electrocardiogram as a tool for therapeutic monitoring: a critical analysis. *J Clin Psychiatry* 1990;51[12, suppl B]:37-9.
 104. Wilens TE, Biederman J, March JS, et al. Absence of cardiovascular adverse effects of sertraline in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(5):573-7.
 105. Shapiro PA, Lespérance F, Frasura-Smith N, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT trial). *Am Heart J* 1999;137:1100-6.
 106. Edwards JG, Goldie A, Papayanni-Papasthatis S. Effect of paroxetine on the electrocardiogram. *Psychopharmacology* 1989;97:96-8.
 107. Martin DE, Zussman BD, Everitt DE, Benincosa LJ, Etheredge RC, Jorkasky DK. Paroxetine does not affect the cardiac safety and pharmacokinetics of terfenadine in healthy adult men. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(6):451-9.
 108. Roos JC. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:439S-445S.
 109. Rasmussen SL, Overø KF, Tanghøj. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(5):407-15.
 110. Shrier M, Díaz JE, Tsarouhas N. Cardiotoxicity associated with bupropion overdose. *Annals Emerg Med* 2000;35(1):100 [letter].
 111. Bucht G, Smigan L, Wahlin A, Eriksson P. ECG changes during lithium therapy. A prospective study. *Acta Med Scand* 1984;216:101-4.
 112. Kennebäck G, Bergfeldt L, Tomson T. Electrophysiological evaluation of the sodium-channel blocker carbamazepine in healthy human subjects. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:709-14.
 113. Dunne FJ. Neuroleptics and the heart. *Br J Cardiol* 1994;1(11):364-9.
 114. Glassman AH. Clinical management of cardiovascular risks during treatment with psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 9):12-7.
 115. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2001/02: The professionals' pocket handbook and aide memoire*. Quay Books, Mark Allen Publishing Ltd; 2001.
 116. Reilly JG, Ayis A, Ferrier IN, et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515-22.
 117. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070.
 118. Denvir MA, Sood A, Dow R, et al. Thioridazine, diarrhoea and torsades de pointes. *J R Soc Med* 1998;91:145-7.
 119. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Transcript of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee meeting July 19, 2000. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder00.htm#Psychopharmacologic%20Drugs>.
 120. Drolet B, Zhang S, Deschênes D, et al. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1597-604.
 121. Capel MM, Colbridge MG, Henry JA. Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;10:3.
 122. Coukell AJ, Spencer CM, Benfield P. Amisulpride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 1996;6(3):237-56.
 123. Gilcrest L. Advisory panel recommends approval of Pfizer's Zeldox for schizophrenia. Reuters. July 19, 2000. Available at: <http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/07/07.20/20000720rglt005.html>.
 124. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, et al. for the Sertindole Study Group. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:61-9.
 125. Brown K, Levy H, Brenner C, et al. Overdose of risperidone. *Ann Emerg Med* 1993;22:1908-10.
 126. Lo Vecchio F. Risperidone overdose [letter]. *Am J Emerg Med* 1996;14(1):95-6.
 127. Brecher M, Lemmens P, Van Baelen B. Tolerability and cardiovascular safety of risperidone. Poster presented at the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; December 8-12, 1997, Kamuela, Hawaii.
 128. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(5):479-98.
 129. Drici MD, Wang WX, Liu X-K, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:477-81.
 130. Czekalla J, Dellva MA, Berg PH, Grundy SL, Beasley CM. Cardiac safety profile of olanzapine based on preclinical and clinical ECG data. Poster presented at the Congress of Collegium Internationale NeuroPsychopharmacologicum (CINP), July 9-13, 2000, Brussels, Belgium.
 131. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999;174(May)Suppl 38:34-43.
 132. David SR, Beasley CM Jr, Alaka K. Analysis of the QTc interval in acutely agitated patients with schizophrenia, bipolar mania, or dementia treated with intramuscular (IM) olanzapine vs. IM placebo or IM haloperidol. Poster presented at the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001.
 133. Litherland S. Drug treatment and schizophrenia in the 1990s. *Drugs* 1997;54:794.
 134. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000;41(1):63-5.
 135. Duffy PA, Knight R, Davis AS. Preclinical studies of the effects of quetiapine on electrocardiographic measurements. Poster presented at the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001.
 136. Duffy PA, Davis AS, Knight R, Patmore L, Templeton A. Preclinical in vitro investigations of the effects of quetiapine and other atypical antipsychotics on cardiac QT interval. Poster presented at the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001.
 137. Wilens TE, Stern TA, O'Gara PT. Adverse cardiac effects of combined neuroleptic ingestion and tricyclic antidepressant overdose. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(1):51-4.
 138. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety* 2000;23(3):215-28.
 139. Crumb WJ Jr., Beasley C Jr., Thornton A, Breier A. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics. Poster presented at the American Psychiatric Association 2000 Annual Meeting, May 13-18, Chicago, Illinois.
 140. Towbin JA, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am J Med* 2001;110:385-98.

The work of the Belgian Discussion Board on Activation of Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.



© RMN Editions

