

# Faut-il s'inquiéter de l'allongement de l'intervalle QTc ?

Dre Marie-Claude Côté MD, Psychiatre  
Institut de Cardiologie de Montréal  
Clinique Expertise Neurosciences

# Déclaration d'intérêts

- Conférencière pour plusieurs compagnies pharmaceutique
- Valeant , Lilly, Lundbeck, Pfizer..
- Aucune subvention de recherche

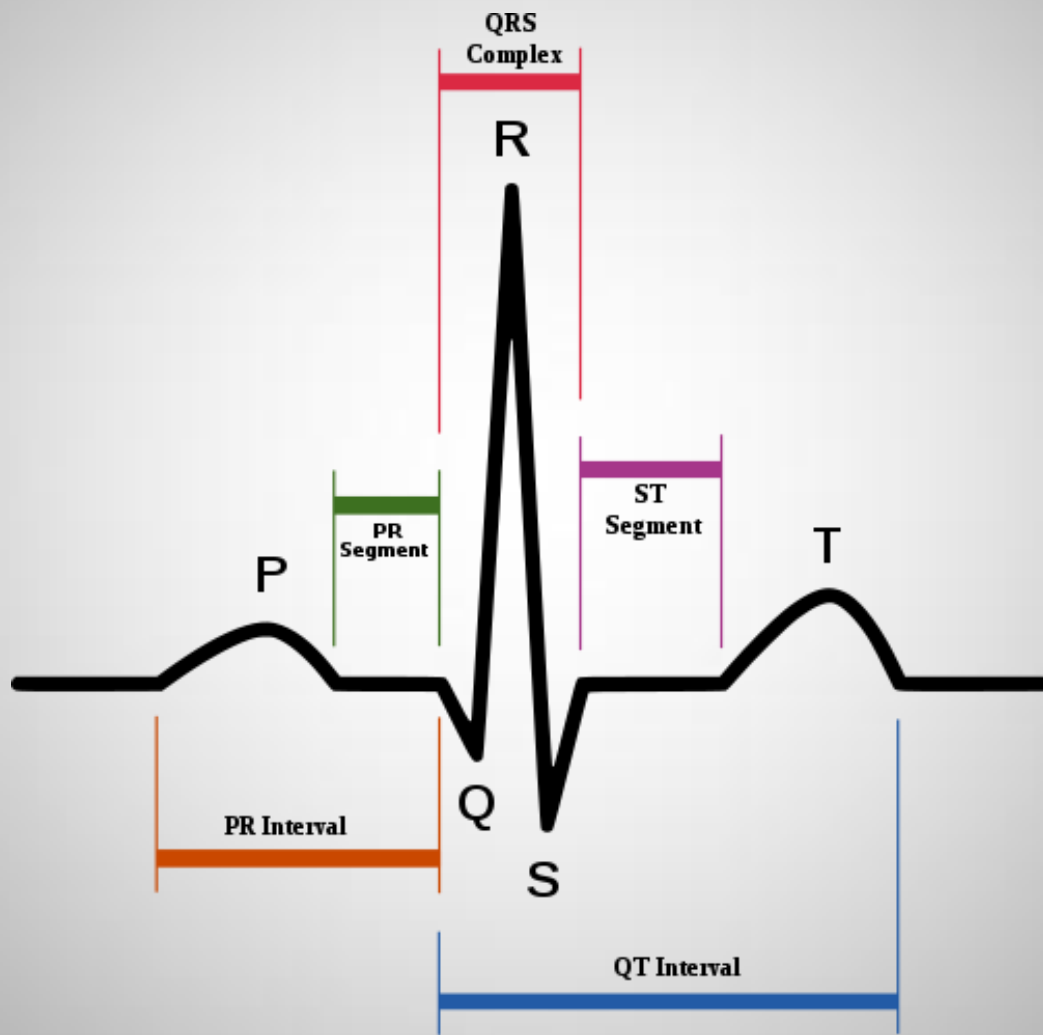
# Objectifs

- S'ouvrir à la notion du risque cardiovasculaire
- Reviser le cycle de conduction cardiaque et les origines possible de l'allongement du QTc
- Mieux connaître les psychotropes susceptibles de causer une prolongation de l'intervalle QTc
- Identifier les facteurs de risque associés et les conséquences d'une prolongation de l'intervalle QTc
- Développer une démarche clinique éclairée

# Une nouvelle ère...

- L'intervalle QTc : nouvelle frontière vers la cardio-psychiatrie !
- Nos patients psychiatriques ont :
  - une survie moindre suite à la survenue d'une douleur thoracique...
  - Comorbidité entre maladies cardiaques et troubles affectifs ou psychotiques...
  - Taux d'arythmies létales (sudden cardiac death) plus élevées en situation de syndrome coronarien aigu

- *Le triangle maléfique:*
  - 1- écoute insuffisante
  - 2- co-morbidités métaboliques
  - 3- impacts cardiovasculaires des psychotropes





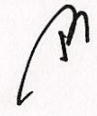
43ans  
Masculin

Fréq. ventr. 65 bpm  
Intervalle PR 150 ms  
Durée QRS 98 ms  
QT/QTc 418/434 ms  
Axes P-R-T 69 97 110

Rythme sinusal normal  
Axe droit  
Anomalie de l'onde T, possibilité d'ischémie latérale  
ECG anormal

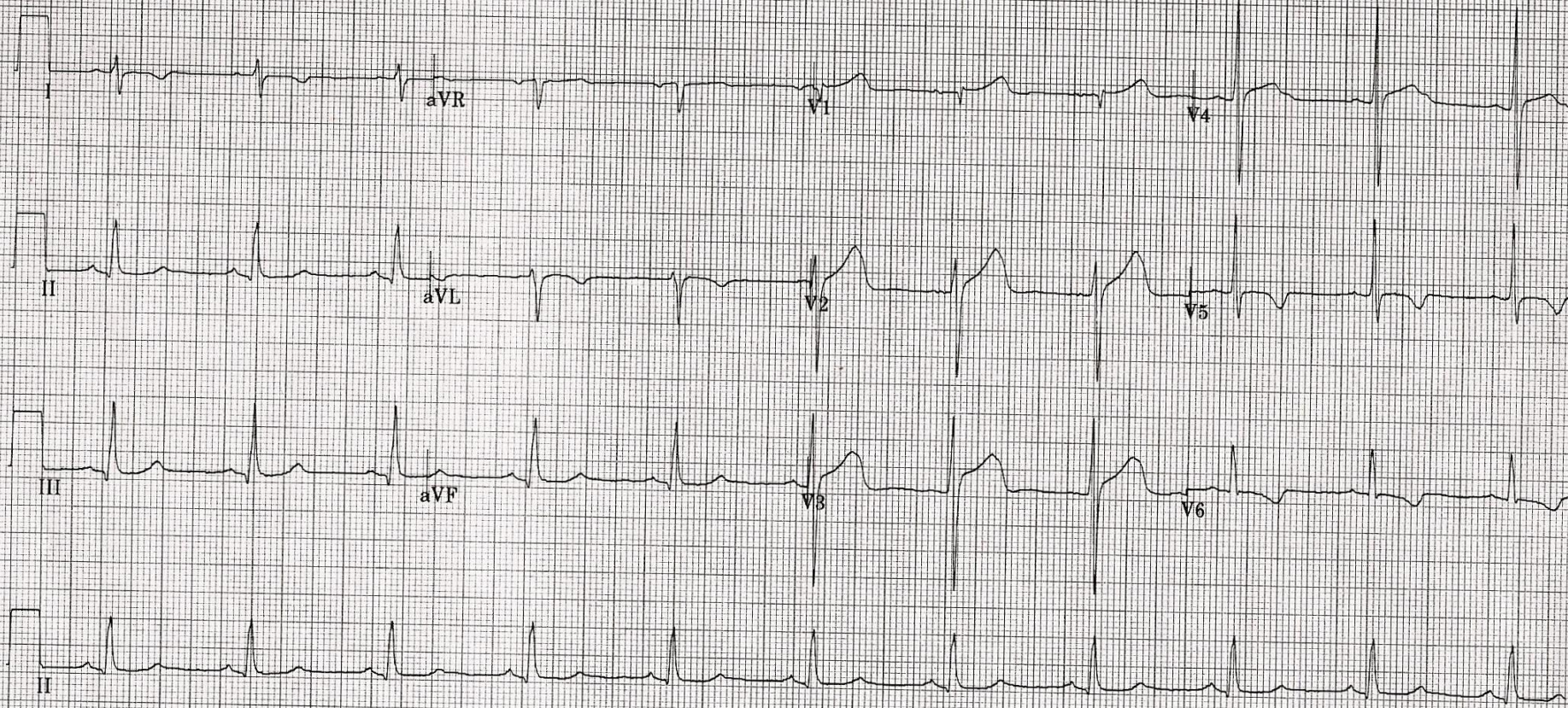
Chambre: [redacted]  
Loc: 32

Technicien: 6647  
Indications: POST OP



Référé par: [redacted]

Non validé



100Hz 25.0mm/s 10.0mm/mV

4x2.5s + 1 dér. rv

MAGEE 2000



# Intervalle QTc

- Moyenne= 400 ms
- Limite supérieure normale H = **450 ms**
- Limite supérieure normale F = **460 ms**
- **> 500 ms** = facteur de risque majeur au développement d'une ***torsade de pointe*** (TdP)
- TdP= survenue très rare et incidence non quantifiable
- Évolue vers tachy ventriculaire → FV → arrêt cardiorespiratoire



# Intérêt depuis 10 à 15 ans

- Étude de mise en marché inclus étude de l'effet sur le QTc
- Ancienne molécule ne donne pas ses données...
- Surveillance par « case report » de TdP
- **Attention:** + une molécule est prescrite et depuis longtemps, + il y a de chance d'avoir des cas de TdP qui s'accumule...

# L'augmentation de l'intervalle QTc

- **1) origine congénitale:**
- Syndrome du long QT: héréditaire, plusieurs types génétique.
  - Dépistage: « Avez-vous des morts cardiaque subite dans votre famille ? »
  - ECG de base si doute

- **2) origine acquise:**

- Drogues
- Maladie cardiaque (bloc de branche, insuffisance cardiaque ...)
- Médicaments :Beaucoup, et pas juste les psychotropes...
- [www.azcert.org](http://www.azcert.org) : « *independent research and education center whose mission is to improve therapeutic outcomes and reduce adverse events caused by drug interactions and drugs that prolong the QT interval* »
- [The Arizona CERT is a program of the Critical Path Institute in collaboration with The University of Arizona College of Pharmacy.](#)

# Allongement du QTC et risque d'arythmie

- Guidance for industry 2005 (lignes directrices internationales):
- Allongement  $\leq 5$  ms = aucun impact
- Allongement  $> 5$  ms mais  $< 20$  ms = lien peu concluant
- allongement  $\geq 20$  ms = risque d'arythmie
- **Seuil de 10 ms** comme limite supérieure est émise par les autorités réglementaire (Santé Canada)

# Le point de vue des cardiologues...

- La majorité des cas de TdP rapportés sont associés à la présence de **2 facteurs ou +**:
- **1)** âge  $\geq$  65 ans, surtout si femme
- **2)** Désordres électrolytiques (K<sup>+</sup>, Mg)
- **3) Maladie cardiaque**: IC, ischémie myocardique, hypertrophie du myocarde, bradycardie connue, QTc long
- **4)** Forte dose RX, pas de titration, autre médication concomitante ou diminution de clairance (p450)

# Démarche clinique

- **1) Connaître médicalement votre patient**
- **2) connaître la médication prescrite et le niveau de risque d'allongement du QTc connu (voir Arizona Cert)**



# Connaître son patient: les 2 types de populations

- **Population verte**

- Jeune
- Pas de maladie cardiaque
- Pas d'anomalie des électrolytes
- Peu ou pas d'autre médication

vs

- **Population red flag**

- Femme, + de 65 ans
- Maladie cardiaque connue
- Hypokaliémie fréquente (diurétique)
- polypharmacie

# Démarche Clinique

- **1) connaître médicalement mon patient:**  
Population **VERTE** ou **RED**?
- **Regarder la liste des autres médicaments...**  
(interaction P450, effet additif sur QTC)
- **Évaluer les bénéfices vs Risque**
- Documenter au dossier vos efforts!
- Éliminer un QT long génétique
- ECG de base si doute..

# Démarche clinique (suite)

- **2) connaître la médication que je prescrit:**
- Besoin de choisir son psychotrope **si population rouge**
- ECG de base si population **rouge** et noter le QTc au dossier
- répéter ECG si augmentation des doses puis q 6 mois si stable
- Surveiller Electrolytes PRN, corriger
- Répéter ECG si ajout de médication délétère
- Start low, go slow!

# Arizona Cert : [www.acert.org](http://www.acert.org)

- Drug **wih risk**: augmentation du QTc et évidence de risque associé de TdP
  - sotalol, amiodarone, flecainide
  - Érythromycine, avelox, biaxin, chloroquine , zytromax
  - Haldol, thorazine, mellaril, orap
  - Motillium, celexa, methadone
- Drug **with possible risk**: augmentation du QTc mais pas d'évidence suffisante de risque de TdP
  - » levaquin, tequin, zofran
- seroquel, clozapine, risperidone, paliperidone, zeldox, lithium
- Effexor, cipralex, Mirtazapine
- Drug **with conditional risk** : TdP seulement si overdose ou interaction ou effet additif sur QTc
  - » Cipro, benadryl
  - » Desyrel, paxil, prozac, zoloft, elavil, anafranil, nortioptylline

- « *QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointe* »  
K. Wenzel-Seifert et coll, 2011



TABLE

## Effects of psychotropic drugs on QTc and the occurrence of torsade de pointes (TdP)

Drug	QTc prolongation	QTc (Bazett) prolongation compared to baseline in ms (n); reference no.	Reported cases of TdP	TdP risk (Arizona CERT)	DDD in Germany, 2009 (millions)	References
<b>Typical high-potency antipsychotic drugs</b>						
Thioridazine <sup>1</sup>	+++	+28 to 36.6 (n = 60); 10	+++	1	1.3	2, 4–6, 10, 12–14, 23, 24, e6
Haloperidol <sup>1</sup>	+	+3.8 to 8.9 (n = 147; 4–15 mg); 4	+++	1	18.4	2, 4–6, 8, 10, 12–15, 19, 23, 24, e1, e6
Pimozide <sup>1</sup>	+++	+19 to 24 (n = 97); 10	+	1	1.0	2, 5, 6, 10, 19, 23, 24, e29
Perphenazine <sup>1</sup>	+	-55 to -16.6 (-35.7; n = 4); 7	+		0.5	5, 7
Fluphenazine <sup>1</sup>	+		+		8.2	5–7, 24, 25
Flupentixole <sup>1</sup>	+		N.R.		9.6	5, 6, 25
Benperidol <sup>1</sup>	∅	-17.1 (n = 1); 7	N.R.		9.0	7, 12
Bromperidol <sup>1</sup>	+	-15.6 to 19.2 (+1.8; n = 5); 7	N.R.		9.0	7, 12
Zuclopenthixole <sup>1</sup>	∅	-25.5 to 1.1 (-12.2; n = 9); 7	N.R.		5.3	5, 7
Perazine <sup>1</sup>	N.R.		N.R.		15.2	
Fluspirilene	N.R.		N.R.		3.2	
<b>Typical low-potency antipsychotic drugs</b>						
Chlorpromazine <sup>1</sup>	++		++	1	N.R.	6, 12, 13, 23–25, e30, e31
Melperone <sup>1</sup>	+++	+30 (n = 23); e32	+		12.2	5, 24, e32
Levomepromazine <sup>1</sup>	++	-18 to 11.8 (-31; n = 6); 7	N.R.		3.8	5, 7, 12, e33
Promethazine <sup>1</sup>	+		+		32.4	e34
Pipamperone <sup>1</sup>	+	-10.8 to 9.6 (-0.6; n = 15); 7	+		9.3	2, 7, e35
Prothipendyl <sup>1</sup>	∅		N.R.		3.3	5
Chlorprothixene <sup>1</sup>	∅		N.R.		6.6	5
<b>Newer antipsychotic drugs</b>						
Ziprasidone <sup>1</sup>	++	+9.7 (n = 3095); 13	+++	2	5.3	2, 3, 13, 19, 23
Sertindole <sup>1</sup>	+++	+11 to 30 (n = 510); 10	+	2	N.R.	2, 10, 13, 14, 18, 23, 24
Quetiapine <sup>1</sup>	+++	-2 to +19.7 (n = 312); 10	++	2	33.3	2, 5, 10, 19, 23, 24, e36, e37
Risperidone <sup>1</sup>	++	+2 to 11.6 (n = 185); 10	+	2	29.0	2, 5, 6, 10, 14, 17, 19, 24, e3, e38
Clozapine	++	+10 (n = 13); 10	+	2	13.3	2, 5, 6, 10, 13, 23, 24, e6, e7
Paliperidone <sup>1</sup> ER	∅	+1.7 to 3.7 (n = 1300); e4	N.R.	2	3.2	e4



Levomepromazine <sup>1</sup>	++	-18 to 11.8 (-31; n = 6); 7	N.R.		3.8	5, 7, 12, e33
Promethazine <sup>1</sup>	+		+		32.4	e34
Pipamperone <sup>1</sup>	+	-10.8 to 9.6 (-0.6; n = 15); 7	+		9.3	2, 7, e35
Prothipendyl <sup>1</sup>	∅		N.R.		3.3	5
Chlorprothixene <sup>1</sup>	∅		N.R.		6.6	5
<b>Newer antipsychotic drugs</b>						
Ziprasidone <sup>1</sup>	++	+9.7 (n = 3095); 13	+++	2	5.3	2, 3, 13, 19, 23
Sertindole <sup>1</sup>	+++	+11 to 30 (n = 510); 10	+	2	N.R.	2, 10, 13, 14, 18, 23, 24
Quetiapine <sup>1</sup>	+++	-2 to +19.7 (n = 312); 10	++	2	33.3	2, 5, 10, 19, 23, 24, e36, e37
Risperidone <sup>1</sup>	++	+2 to 11.6 (n = 185); 10	+	2	29.0	2, 5, 6, 10, 14, 17, 19, 24, e3,
Clozapine	++	+10 (n = 13); 10	+	2	13.3	2, 5, 6, 10, 13, 23, 24, e6, e7
Paliperidone <sup>1</sup> ER	∅	+1.7 to 3.7 (n = 1300); e4	N.R.	2	3.2	e4
Sulpiride <sup>1</sup>	++		+		4.1	5, 13, 24, e12, e13
Amisulpride <sup>1</sup>	+	-5.9 (n = 12); 13	++		7.0	2, 5, 13, 23, 24, e9, e39
Zotepine <sup>1</sup>	+	+8.3 (n = 537); 13	N.R.		0.8	5, 13, 23, e40
Olanzapine <sup>1</sup>	+	-4.5 to +8.4 (n = 1342); 10	N.R.		32.7	2, 5, 10, 13, 14, 23, 24, e10
Aripiprazole	∅	-4 to -3.5 (n = 828); 10	N.R.		8.0	2, 10, 14, e11
<b>Tri- and tetracyclic antidepressants</b>						
Amitriptyline <sup>1</sup>	+++	+1 to 21 (n = 117); 10	++	3	94.5	7, 10, 18, 23, 24, e21, e23
Doxepine	+++	+8 to 22 (n = 20); 10	++	3	54.2	7, 10, 18, 23, 24, e24
Imipramine <sup>1</sup>	+++	+4 to 20 (n = 76); 10	+	3	2.6	7, 10, 23, 24, e25
Clomipramine <sup>1</sup>	++	-1.6 to 14.7 (+6,6; n = 19); 7	++	3	8.1	7, 10, 18, 23, 24
Desipramine <sup>1</sup>	+++	+11 to 24 (n = 74); 10	+	3	N.R.	10, 18, 23, 24
Nortriptyline <sup>1</sup>	+++	+7 to 30 (n = 129); 10	N.R.	3	2.5	7, 10, 23
Trimipramine <sup>1</sup>	∅		N.R.	3	31.6	e41
Maprotiline	+++	+17 (n = 95); 10	++		3.8	7, 10, 18, 23, 24, e22, e42
Mirtazapine	+	+3.1 (n = 338); 9, 10	+		123.1	7, 10, 19



Drug	QTc prolongation	QTc (Bazett) prolongation compared to baseline in ms (n); reference no.	Reported cases of TdP	TdP risk (Arizona CERT)	DDD in Germany, 2009 (millions)	References
Trazodone <sup>1</sup>	+	-4 to +7 (n = 52); 10	+		2.0	10, 23, 24, e15, e16
Mianserine	+	-10.3 to 6.9 (-1.7; n = 20); 7	+		N.R.	7, 23
Opipramol	∅		N.R.		74.0	e43
<b>SSRI/SSNRI/SNRI<sup>2</sup></b>						
Venlafaxine <sup>1</sup>	+	+4.7 (n = 357); 10	+	2	75.1	7, 10, 14, 24, e44, e45
Citalopram <sup>1</sup>	+	-10 to 0 (n >900); 10	++	3	241.7	7, 8, 10, 14, 19, 20, e18-20
Fluoxetine	++	0 to 10 (n = 370); 10	++	3	43.3	8, 10, 19, 20, 23, 24
Paroxetine	∅	-3.1 to 4.2 (+0.6; n = 111); 7	++	3	42.3	7, 10, 19, 20, 24
Sertraline	∅	0 (n = 2500); 10	N.R.	3	55.1	7, 10
Escitalopram <sup>1</sup>	+		N.R.			17, 20
Fluvoxamine	∅	0 to 2 (n = 99); 10	N.R.		N.R.	7, 10
Reboxetine	∅		N.R.		6.8	e46
Duloxetine	∅		N.R.		34.7	e47-50
<b>Other antidepressants</b>						
Lithium <sup>1</sup>	+++	0.7 to 19.4 (+10.1; n = 18); 7	N.R.	2	20.3	6, 7, 12, 14, 24, e16
Bupropion	+	-6.4 to -0.3 (n = 80); 10	+		6.5	7, 10, 23, 24
Buspirone	N.R.		N.R.		1.0	
Hypericum	∅	-5 (n = 84); 10	N.R.		27.7	10
Moclobemide	∅	-0.3 (n = 3); 7	N.R.		N.R.	7
Tranylcypromine	∅	+4 (n = 10); 10	N.R.		2.7	7, 10, 24

### Sedatives and other psychotropic drugs

Methadone <sup>1</sup>	+++	17 ± 5 (n = 55); 22	+++	1	2.8	22, 24, e26–28, e51
Levomethadone <sup>1</sup>	+++	27 ± 4.5 (n = 55); 22	+	1	5.4	22, 24, e51
Chloral hydrate <sup>1</sup>	+		+	2	1.8	23, 24, e52
Methylphenidate	∅		N.R.	3	55.3	e53, e54
Atomoxetine <sup>1</sup>	∅		N.R.	3	2.6	e55, e56
Tiapride <sup>1</sup>	+		+		5.0	2, 23, 24
Carbamazepine	∅		N.R.		53.9	6, 12, e57–e59
Valproate	∅		N.R.		53.1	12, 24, e60
Lamotrigine	∅		N.R.		20.2	e59, e61
Biperidene	∅		N.R.		9.9	12
Diazepam	∅		N.R.		31.0	12

The summary of product characteristics (SPC) warns of QTc prolongation/TdP, esp. with overdose in combination with other QTc-prolonging drugs or in case of hypokalemia. Selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRI), selective norepinephrine-reuptake inhibitors (SNRI), selective serotonin/norepinephrine-reuptake inhibitors (SSNRI).

#### QTc prolongation:

- ∅, none at therapeutic concentrations;
- +, mild (>5 and <9 ms) or only in case of overdose or intoxication;
- ++, moderate (≥9 and <16 ms);
- +++, severe (≥17 ms);
- ER, extended-release formulation;
- n, number of study participants.

#### Reported cases of TdP:

- N.R., not reported;
- +, rare cases in combination with other drugs that elevate the risk of TdP, or in the setting of overdose or intoxication;
- ++, rare cases under monotherapy and/or at therapeutic concentrations;
- +++, multiple case reports or studies.

#### TdP risk according to the Arizona CERT (9):

- 1, generally accepted elevated risk of TdP;
- 2, rare case reports of TdP, possible but not adequately documented TdP risk;
- 3, weak association with TdP, unlikely at therapeutic doses, elevated TdP risk in the presence of congenital QT syndrome.



# En résumé: Les antidépresseurs

- Si population verte : aucune restriction (la majorité de nos patients en psy générale!)
- Si population rouge:
- Éviter les tricycliques et IMAO chez patients avec maladies cardiaques chroniques
- Choisir son ISRS ou IRNS si QTc limite, polypharmacie, hypokaliémie
- **Discuté des risques et possibilités avec le patient**
- Documenter le QTc de base, augmentation graduelle des doses et répéter ECG

# En résumé: Les antipsychotiques

- Si groupe vert : aucune restriction (la majorité des patients en pratique générale!!)
- Si population rouge:
- **Éviter typique** (pimozide, thioridazine, chlorpromazine, haldol surtout iv)
- **Privilégier Atypique** : zeldox > seroquel, risperdal , clozapine > zyprexa (si intox), aucun cas TdP rapporté avec Abilify , asénapine, lurasidone
- Attention si combinaison AD+ AP
- ECG d'abord et viser augmentation graduelle des doses...

# Les Bénéfices

- Certains psychotropes ont un profil d'effet secondaire très enviable
- Les études en maladie coronarienne ont utilisé le zoloft et celexa en majorité
- La dépression non-traitée tue aussi
- L'anxiété s'est souffrant...
- Parfois la thérapie ne suffit pas
- Le délirium non-traité augmente la mortalité



# Peser les risques vs bénéfiques

## Exemple de cas

- Femme de 23 ans
- Atcd med –
- Anovulant
- Trouble panique classique
- Votre démarche?
- Votre choix de traitement?

- Femme de 72 ans
- 110 lb
- IC, lasix , histoire d'hypokaliémie ++
- Nombreux antiarythmiques ...
- TAG avec insomnie++, exacerbée par stresser récent
- Vous demande de l'aide
- Votre démarche?
- Vos choix thérapeutique?

- Homme de 50 ans
- MCAS, infarctus il y a 3 mois
- Sx dépressifs francs
- TCC hebdomadaire depuis 2 mois
- Intolérance au Paxil, Effexor
- Votre démarche?
- Votre choix thérapeutique?

- H 68 ans
- PAC il y 2 jours
- Délirium carabiné!!
- QTc augmenté à 523!
- Pas de tube naso-gastrique
- Va arracher son swan-ganz...là! Risque de déhiscence de sternum..
- Votre thérapeutique?

- H 64 ans
- Flutter avec instabilité SV
- Arrêt cardiaque sous propafénone
- Délirium à l'extubation! Agitation légère, surtout hallucination visuelle et se met à risque.
- QTc de 533
- Votre thérapeutique?



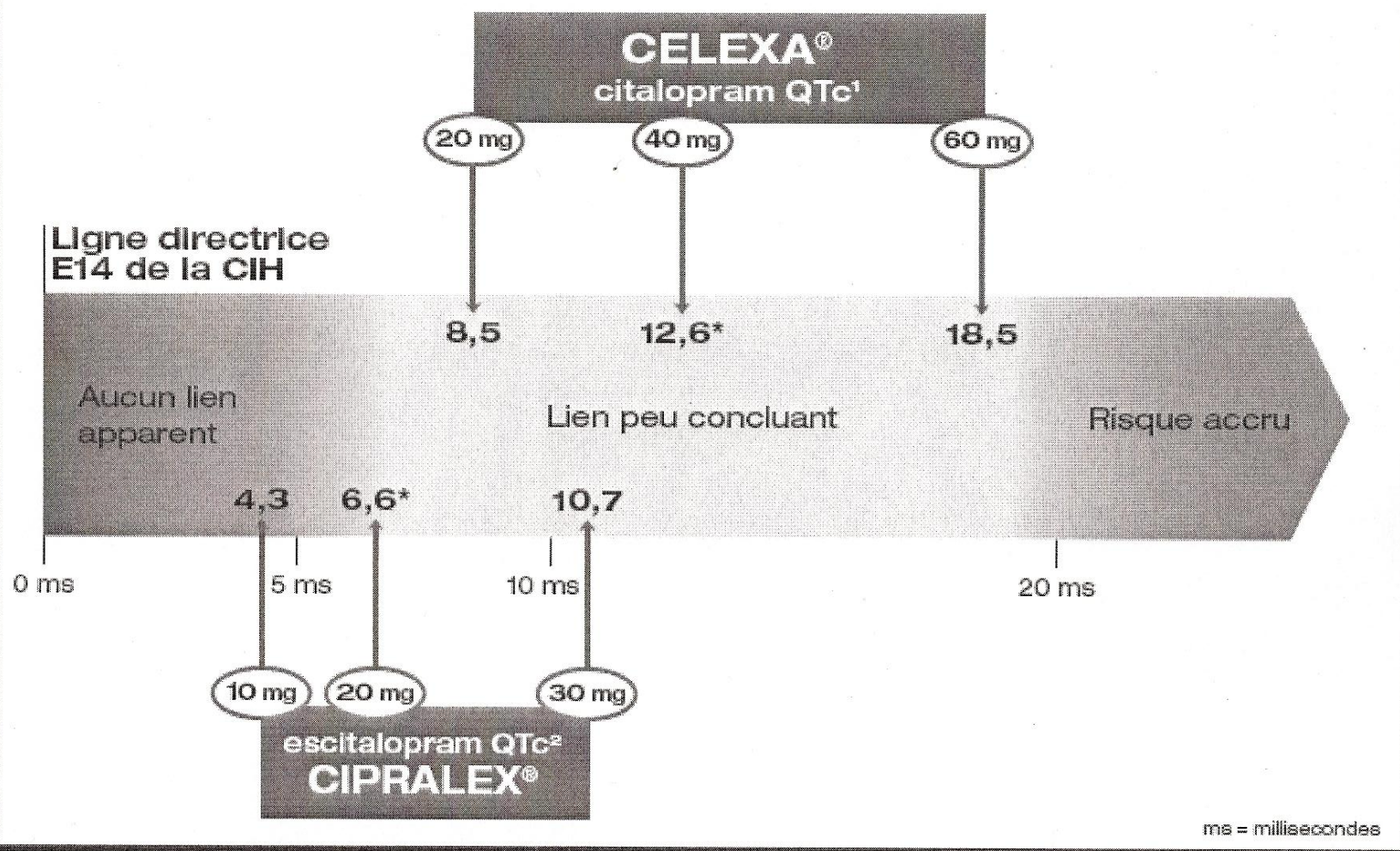
- F 54 A, schizophrénie résiduelle
- Longue histoire d'hospitalisation à répétition
- Stable sous Risperdal 8 mg + Seroquel 300 hs
- Insuffisance cardiaque, sous lasix
- Tachycardie ventriculaire !!!
- QTc limite
- Que faites vous de la médication?

# Les interactions avec Celexa

- Inhibition du CYP2C19 à éviter!
- Attention!
- plavix, losec, nexium, prevacid, tagamet, prozac et luvox, Alertec, diflucan
- Insuffisance hépatique
- Reviser la liste des médicaments et en cas de doute diminuer les doses de psychotropes si possible...

# Effets sur l'intervalle QTc

Lien estimé entre l'allongement de l'intervalle QTc (ms) et le risque d'arythmie



1. Valeurs moyennes de l'intervalle QTcNi pour citalopram tirées de la monographie de produit de Celexa approuvée par Santé Canada.

2. Valeurs moyennes de l'intervalle QTcF pour escitalopram tirées de la monographie de produit de Cipralex approuvée par Santé Canada et des renseignements d'ordonnance de Lexapro aux E.-U.