

## Effet de la prise d'antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QT des patients du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec

Marie-Ève Racine, Marie Christine Boulanger, Karine Desharnais, Jean-Marc Côté, Benoît Drolet

### Résumé

**Objectifs :** Décrire les variations de l'intervalle QTc et le suivi effectué auprès des patients du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec recevant des antipsychotiques atypiques.

**Méthodologie :** Étude descriptive rétrospective longitudinale réalisée au moyen de la revue de 166 dossiers médicaux de patients âgés de 18 ans au maximum, hospitalisés ou fréquentant l'hôpital de jour du Centre de pédopsychiatrie du Centre hospitalier universitaire de Québec et ayant reçu un antipsychotique atypique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2009.

**Résultats :** On a mesuré en tout 236 QTc, ce qui représente 40 sujets inclus dans l'étude. La moyenne des QTc obtenue en monothérapie est de  $417 \pm 26$  msec. Au total, 11 % des QTc ont été considérés anormaux en termes de valeur absolue et 1 % en termes de différence par rapport à la valeur initiale. Une dose élevée d'olanzapine ( $p = 0,001$ ) et de quétiapine ( $p = 0,0036$ ) ainsi que la présence d'une interaction pharmacodynamique ( $p = 0,028$ ) ont été associées de façon statistiquement significative à une augmentation du risque de prolongation de l'intervalle QTc.

**Conclusion :** La prolongation de l'intervalle QTc a été observée dans une faible proportion d'ECG mesurés sur des enfants recevant des antipsychotiques atypiques. Notre étude a permis de déterminer certaines associations liées à un risque de prolongation de l'intervalle QTc, telles qu'une dose élevée d'un antipsychotique, une polythérapie ainsi que la présence d'interactions médicamenteuses.

**Mots-clés :** antipsychotique atypique, intervalle QT, torsades de pointes, électrocardiogramme, pédiatrie

### Introduction

Au cours des deux dernières décennies, les antipsychotiques atypiques ont graduellement pris une place de plus en plus importante au sein de l'arsenal thérapeutique psychiatrique en pédiatrie<sup>1,2</sup>. Par exemple, en 2007, au Canada, 94 % des pédopsychiatres canadiens membres de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et 89 % des pédiatres du développement

de la Société canadienne de pédiatrie affirmaient prescrire des antipsychotiques atypiques à leurs patients<sup>1</sup>. Cependant, leur usage n'est pas approuvé pour les patients âgés de moins de 18 ans au Canada<sup>1,3</sup>. Il est donc possible de constater que l'augmentation de l'usage d'antipsychotiques chez les enfants s'explique principalement par leur prescription pour des indications non approuvées officiellement<sup>3</sup>.

Un des effets indésirables préoccupants associé aux antipsychotiques en général est la prolongation de l'intervalle QT, représenté sur un électrocardiogramme (ECG) par le temps requis pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules<sup>4,5</sup>. Cet effet secondaire est observé dans une proportion allant jusqu'à 10 % des utilisateurs adultes d'antipsychotiques atypiques<sup>5</sup>. La prolongation de l'intervalle QT est un facteur de risque de développement d'arythmies ventriculaires, en particulier les torsades de pointes. Le risque de mortalité associé aux torsades de pointes est très élevé, soit 17 % dans la population adulte<sup>1,5</sup>.

Contrairement à la population adulte, peu de données évaluant la sécurité cardiovasculaire des antipsychotiques atypiques sont disponibles en pédiatrie. De plus, il existe peu de recommandations basées sur des données probantes portant sur la fréquence des interventions du suivi<sup>1</sup>. Les études de surveillance au sein de cette population sont rares et souvent caractérisées par un petit échantillon, des diagnostics hétérogènes, un protocole de recherche rétrospectif, un suivi de courte durée et une absence de groupe témoin<sup>1</sup>. Au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), le suivi de l'intervalle QT est laissé à la discrétion des cliniciens, et des ECG sont effectués à une fréquence variable selon le jugement clinique du pédopsychiatre.

*Marie-Ève Racine, B.Pharm., M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique lors de la réalisation de l'étude et est maintenant pharmacienne au CHUL (CHUQ)*

*Marie Christine Boulanger, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHUL (CHUQ)*

*Karine Desharnais, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHUL (CHUQ)*

*Jean-Marc Côté, M.D., FRCPC, est cardiologue pédiatrique au CHUL (CHUQ)*

*Benoît Drolet, B.Pharm., Ph.D., est chercheur au Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) et professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval*

L'objectif primaire de cette étude consiste donc à décrire les variations de l'intervalle QT des patients du Centre de pédopsychiatrie du CHUQ recevant des antipsychotiques atypiques. L'objectif secondaire est de décrire le suivi effectué par rapport à l'intervalle QT lors d'un traitement avec des antipsychotiques atypiques de cette même population. Les résultats obtenus ont servi à informer les pédopsychiatres du Centre de pédopsychiatrie du CHUQ de l'ampleur de la prolongation de l'intervalle QT par les antipsychotiques atypiques. Ceci a également permis de prendre connaissance du suivi effectué et de l'adapter en conséquence.

## Méthodologie

### Protocole de recherche et population à l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de population longitudinale réalisée à partir de dossiers médicaux archivés. Elle a regroupé des sujets hospitalisés ou fréquentant l'hôpital de jour du Centre de pédopsychiatrie du CHUQ et ayant reçu au moins un antipsychotique atypique (aripiprazole, clozapine, olanzapine, palipéridone, quétiapine, rispéridone, ziprasidone) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2009. La sélection des sujets a été effectuée à partir d'une revue d'utilisation des médicaments à l'aide du logiciel SyPhaC<sup>MD</sup> (version 1.7.5.2.2, Artefact Informatique – filiale d'IBM Canada, Québec, QC, Canada) utilisé au CHUQ. La population étudiée devait répondre aux critères d'inclusion suivants : sujets hospitalisés ou fréquentant l'hôpital de jour du Centre de pédopsychiatrie du CHUQ, suivis par un pédopsychiatre, âgés de 18 ans au maximum, ayant reçu au moins un antipsychotique atypique, disposant dans le dossier médical

d'une valeur initiale de l'intervalle QT (sans antipsychotique) ainsi que d'au moins une valeur de l'intervalle QT mesurée durant le traitement avec un antipsychotique. Les critères d'exclusion consistaient en un antécédent de dysrythmie ou d'anomalie structurelle cardiaque, en raison du risque important de prolongation de l'intervalle QT associé à ces pathologies<sup>2,5-10</sup>. Une autorisation de la Direction des services professionnels du CHUQ a été obtenue préalablement afin de permettre la consultation des dossiers médicaux.

### Variables à l'étude

L'ensemble des intervalles QT mesurés chez les sujets durant le traitement avec un antipsychotique ont été recueillis à partir des tracés d'ECG au dossier, depuis le début de la prise de l'antipsychotique jusqu'au 31 décembre 2009. L'intervalle QT mesuré avant le début de la prise d'un antipsychotique était utilisé comme QT initial. L'intervalle QT a été lu de façon manuelle sur le tracé d'ECG à l'aide d'une règle millimétrique. L'intervalle QT se mesure depuis le début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T<sup>4,11,12</sup>. Il a été mesuré à la dérivation II sur trois cycles différents, et une moyenne a été calculée pour chaque valeur. L'investigatrice a reçu une formation par un cardiologue pédiatrique pour la lecture des ECG, et la technique a été validée sur environ 30 ECG. Chaque intervalle QT a également été corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) à l'aide de la formule de Bazett ( $QTc = QT / (RR)^{1/2}$ )<sup>2,13</sup>. Conséquemment, il a également été nécessaire de mesurer l'intervalle RR, lequel se situe entre deux points R sur la dérivation II du tracé de l'ECG. Les QTc mesurés ont été jugés normaux ou anormaux en fonction des valeurs présentées à la figure 1.

**Figure 1** : Définition des valeurs normales du QTc en pédiatrie utilisées dans l'étude<sup>11,12,14</sup>



< : plus petit que; ≥ plus grand ou égal à; msec : millisecondes; QTc : QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque

À la date de l'enregistrement de chacun des ECG, on a recueilli une série de variables portant sur les sujets. La description de la population à l'étude comprend l'âge, le sexe, le poids, la taille, les diagnostics psychiatriques, le statut tabagique, la consommation d'alcool et de drogues. La description du traitement reçu comporte le nom et la dose de l'antipsychotique, ainsi que la durée de traitement. Les variables exprimant les principaux facteurs de risque de prolongation de l'intervalle ont également été recueillies. Ainsi, la prise de médicaments pouvant être impliqués dans une interaction pharmacocinétique (interaction entre un antipsychotique atypique et un ou des médicaments au niveau du cytochrome P450 [CYP P450]) ou pharmacodynamique (prise d'un autre médicament pouvant prolonger l'intervalle QTc) a été notée<sup>2,5-10,15</sup>. Les interactions pharmacocinétiques significatives ont été tirées du *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs* et de deux articles, soit les articles de Spina et coll. ainsi que de Prior et coll.<sup>16-18</sup>. La liste des médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc était tirée du site Web [www.torsades.org](http://www.torsades.org)<sup>6</sup>. Les données portant sur la kaliémie, la magnésémie, la calcémie, la fréquence cardiaque, l'âge et le sexe ont également été colligées<sup>2,5-10,15</sup>.

Afin de répondre à l'objectif secondaire, chaque intervention de l'équipe médicale en présence d'un QTc  $\geq 440$  msec (valeur calculée sur le tracé d'ECG) était colligée. Il faut noter qu'un QTc  $\geq 440$  msec ne constitue pas nécessairement une valeur anormale pour tous les sujets, car il dépend aussi de l'âge et du sexe. Cependant, cette valeur a été choisie pour véritablement cibler toutes les interventions du pédopsychiatre lorsque, selon son jugement clinique, il y avait allongement du QTc.

### **Analyse des données**

L'analyse descriptive des différents paramètres de l'étude est basée sur la valeur moyenne (avec écart-type) des variables quantitatives tandis que les différentes valeurs des variables qualitatives sont représentées à l'aide de proportions exprimées en pourcentages. La réponse à l'objectif primaire résulte d'une analyse de régression multivariée et d'une analyse de régression logistique. L'analyse de régression multivariée servait à démontrer s'il existait une relation statistiquement significative entre une variable et la prolongation de l'intervalle QTc en valeur absolue. L'analyse de régression logistique permettait quant à elle d'illustrer s'il existait une relation statistiquement significative entre une variable et la possibilité d'obtenir un QTc anormal. La variable dépendante a donc dû être représentée de deux façons : de façon quantitative continue (ex. : QTc = 500 msec) et de façon binaire (QTc normal ou anormal). Pour la mesure continue du QTc, on a procédé à l'analyse univariée des relations avec des variables continues à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. L'obtention de la valeur des variables nominales résulte de l'analyse de variance à un facteur. Les variables dont le seuil observé était in-

férieur à 0,20 étaient prises en compte pour l'analyse de régression multivariée selon une procédure pas-à-pas. Pour la mesure dichotomique du QTc, on a analysé les relations avec des variables continues en utilisant le test *t* de Student. Le test du Chi-carré ( $\chi^2$ ) a été utilisé pour la mesure des variables nominales. Les variables dont le seuil observé était inférieur à 0,20 étaient aussi prises en compte pour l'analyse de régression logistique selon une procédure pas-à-pas. Toute hypothèse nulle dont le seuil observé était inférieur à 0,05 ( $p < 0,05$ ) était rejetée. L'ensemble des résultats a été analysé à l'aide du progiciel SAS version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

### **Résultats**

Un total de 166 dossiers médicaux ont été révisés, ce qui a permis d'inclure 40 sujets dans l'étude. Soixante-seize pour cent (76 %) ( $n = 126/166$ ) des sujets ont donc été exclus pour diverses raisons. Le principal motif d'exclusion a été l'absence d'ECG initial uniquement (34 %;  $n = 56/166$ ), suivi par l'absence à la fois d'ECG initial ainsi que d'ECG de suivi (24 %;  $n = 40/166$ ) et par l'absence d'ECG de suivi uniquement (16 %;  $n = 26/166$ ). Très peu de sujets ont été exclus en raison d'une dysrythmie ou d'une anomalie structurelle cardiaque (1 %;  $n = 2/166$ ).

Pendant le traitement avec un antipsychotique atypique, on a procédé à l'analyse de chaque ECG des 40 sujets inclus dans l'étude. L'échantillon de notre étude était donc constitué de 236 QTc, ce qui implique que tous les ECG d'un même patient étaient considérés comme des mesures indépendantes. Le tableau I présente les caractéristiques de la population et du traitement reçu. L'échantillon est composé principalement d'adolescents, et la proportion d'ECG de filles est supérieure à celle des garçons. Les diagnostics psychiatriques des sujets de l'étude au début du traitement sont également présentés au tableau I. En ce qui a trait au traitement antipsychotique reçu par les sujets, environ le tiers des ECG ( $n = 77/236$ ; 33 %) a été effectué en présence d'une polythérapie, c'est-à-dire la prise concomitante d'au moins deux antipsychotiques atypiques. Finalement, on remarque que les doses moyennes reçues par les sujets sont relativement élevées, lesquelles se rapprochent des doses utilisées pour l'adulte.

Au total, 28 ECG ont été considérés anormaux. En proportion, seulement 11 % ( $n = 26/236$ ) des QTc obtenus ont été jugés anormaux en termes de valeur absolue. Lorsqu'elle est exprimée en termes de différence par rapport à la valeur initiale du QTc, cette proportion n'est que de 1 % ( $n = 2/236$ ). Ainsi, 88 % ( $n = 208/236$ ) des QTc observés dans l'échantillon sont normaux. Notons qu'aucun sujet participant à l'étude n'a souffert de torsades de pointes ou de toute autre forme d'arythmie.

Le tableau II présente le QTc moyen, la variation moyenne du QTc ainsi que le QTc maximal obtenu avec

**Tableau I : Description de la population et du traitement antipsychotique reçu**

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON		
ECG totaux - n *		236
ECG provenant de garçons - n (%)		83 (35)
ECG provenant de filles - n (%)		153 (65)
Fumeurs - n (%)		25 (11)
Consommateurs de drogues - n (%)		37 (16)
Consommateurs d'alcool - n (%)		65 (28)
Âge moyen ± écart-type (étendue) - années**		15,0 ± 2,5 (5,8-18,0)
Poids moyen ± écart-type - kg		63,5 ± 19,2
Taille moyenne ± écart-type - m		1,6 ± 0,1
IMC moyen ± écart-type - kg/m <sup>2</sup>		25,5 ± 6,2
<b>Diagnostic(s) psychiatrique(s) au début du traitement - n (%)</b>	TDAH	23 (57)
	TOP	14 (35)
	Trouble d'anxiété généralisée	13 (32)
	Déficiência intellectuelle	6 (15)
	Trouble du langage	5 (12,5)
	Anorexie	4 (10,0)
	Trouble obsessionnel-compulsif	4 (10,0)
	Trouble de perturbation des conduites	4 (10,0)
	Syndrome Gilles de La Tourette	3 (7,5)
	Trouble d'adaptation	3 (7,5)
	Schizophrénie	3 (7,5)
	Trouble psychotique non spécifié	2 (5)
	Trouble d'apprentissage	2 (5)
	Dépression	2 (5)
	Psychose réactionnelle brève	2 (5)
	Insomnie	1 (2,5)
	Trouble panique	1 (2,5)
	Toxicomanie	1 (2,5)
Trouble schizoaffectif	1 (2,5)	
Psychose toxique	1 (2,5)	
Maladie affective bipolaire	1 (2,5)	
Trouble de personnalité limite	1 (2,5)	
CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT		
<b>Antipsychotiques en monothérapie - n (%)</b>	Total	159 (67)
	Aripiprazole	0 (0)
	Clozapine	29 (18)
	Olanzapine	22 (14)
	Quétiapine	47 (30)
	Risperidone	40 (25)
	Palipéridone	0 (0)
	Ziprasidone	21 (13)

**Tableau I : Description de la population et du traitement antipsychotique reçu (suite)**

<b>Antipsychotiques en polythérapie - n (%) †</b>	Total	77 (33)
	Aripiprazole	0
	Clozapine	50
	Olanzapine	1
	Quétiapine	17
	Palipéridone	0
	Rispéridone	15
	Ziprasidone	71
<b>Doses moyennes des antipsychotiques ± écart-type - mg/jour</b>	Clozapine	318,5 ± 100,5
	Olanzapine	7,9 ± 3,1
	Quétiapine	519,3 ± 432,4
	Rispéridone	1,6 ± 1,6
	Ziprasidone	141,8 ± 35,7
<b>Durée de traitement moyenne avec les antipsychotiques - mois ††</b>	Clozapine	21,0 ± 12,7
	Olanzapine	33,3 ± 6,5
	Quétiapine	24,9 ± 10,9
	Rispéridone	31,3 ± 26,7
	Ziprasidone	11,0 ± 7,3

\* Les proportions sont calculées en fonction d'un échantillon total de 236 ECG, à l'exception des diagnostics qui n'ont pas été recueillis à chaque ECG (une fois pour chaque patient, donc proportion calculée sur un total de 40 patients).

\*\* L'âge médian est de 15,7 ans.

† : Il est impossible de calculer une proportion étant donné que chaque médicament peut avoir été reçu en polythérapie avec plusieurs antipsychotiques.

†† : La durée de traitement moyenne correspond à la somme des durées de traitement de tous les patients (temps compris entre le début de la prise d'un antipsychotique jusqu'à sa cessation) divisé par le nombre de patients qui recevaient le médicament. Si le dossier médical ne mentionnait aucune interruption du médicament, on considérerait que le sujet recevait encore le médicament à la date de collecte de données.

ECG : électrocardiogramme; IMC : indice de masse corporelle; TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité; TOP : trouble oppositionnel avec provocation.

les antipsychotiques. Le QTc moyen obtenu avec l'ensemble des antipsychotiques en monothérapie est de  $417 \pm 26$  msec. En présence d'une polythérapie, cette valeur est plus élevée, soit  $430 \pm 17$  msec. C'est avec la prise de clozapine qu'a été associé le QTc moyen le plus élevé obtenu avec un antipsychotique en monothérapie ( $443 \pm 133$  msec). Le QTc maximal en monothérapie a encore une fois été observé en présence de la clozapine (491 msec). Cependant, le QTc maximal de l'étude est de 504 msec, et il s'agit d'un sujet qui recevait une polythérapie composée de rispéridone à une dose de 2 mg/jour ainsi que de ziprasidone à une dose de 80 mg/jour. Quant à la variation moyenne du QTc, elle est plus importante en polythérapie ( $2,5 \pm 22,6$  msec) qu'en monothérapie ( $-0,3 \pm 32,7$  msec). Notons que le QTc initial moyen pour l'ensemble des sujets était de  $405 \pm 30$  msec. La variation moyenne de l'intervalle QTc en monothérapie la plus élevée a été observée en présence de l'olanzapine ( $13,8 \pm 22,7$  msec). La plus grande diminution a été observée sous l'effet de la ziprasidone ( $-22,0 \pm 41,6$  msec). La variation la plus élevée de l'étude est de 112 msec et elle est

survenue chez un sujet recevant de la rispéridone en monothérapie à une dose de 0,25 mg/jour.

En ce qui a trait aux antipsychotiques impliqués dans la prolongation de l'intervalle QTc, c'est avec l'association de clozapine et de ziprasidone qu'a été observée la presque majorité (43 %;  $n = 12/28$ ) des QTc anormaux ( $n = 28$  ECG). En monothérapie, la clozapine est l'antipsychotique qui a entraîné le plus de QTc anormaux (29 %;  $n = 8/28$ ). Ensuite, par ordre décroissant, la rispéridone, l'olanzapine et la ziprasidone ont été associées respectivement à 21 % ( $n = 6/28$ ), 3,5 % ( $n = 1/28$ ) et 3,5 % ( $n = 1/28$ ) des QTc anormaux. Aucun QTc anormal n'a été observé chez les sujets recevant de la quétiapine en monothérapie ou en polythérapie, malgré le nombre important d'ECG effectués avec celle-ci.

Parmi les conditions retrouvées en proportion importante chez les sujets ayant obtenu une valeur de QTc anormale à l'ECG ( $n = 28$  ECG), citons la polythérapie, c'est-à-dire la prise simultanée d'au moins deux

**Tableau II : QTc moyen, QTc maximal et variation moyenne du QTc obtenus avec les antipsychotiques**

	QTc moyen (msec)	QTc maximal (msec)	Variation moyenne du QTc (msec)
<b>Clozapine</b>	443	491	+4,4
<b>Olanzapine</b>	410	451	+13,8
<b>Quétiapine</b>	410	444	+2,1
<b>Rispéridone</b>	408	463	-2,7
<b>Ziprasidone</b>	417	452	-22
<b>Tous (monothérapie)</b>	417	491	-0,3
<b>Tous (polythérapie)</b>	430	504	+2,5

msec : millisecondes; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque

antipsychotiques atypiques, dans 43 % (n = 12/28) des cas. Une proportion importante de QTc anormaux a également été observée chez des sujets recevant des médicaments pour lesquels il existe une interaction pharmacodynamique (29 %; n = 8/28) ou pharmacocinétique (21 %; n = 6/28) potentielle. En ce qui a trait aux interactions pharmacocinétiques, les médicaments ayant pu entraîner une hausse des concentrations plasmatiques d'un antipsychotique sont le divalproex sodique (avec la clozapine) (n = 3/236), la fluvoxamine (avec la rispéridone) (n = 2/236) et la lamotrigine (avec la clozapine) (n = 1/236). Quant aux médicaments ayant pu entraîner une interaction pharmacodynamique (prolongation de

l'intervalle QTc) avec un antipsychotique, il s'agit du lithium (n = 5/236), de la dextroamphétamine (n = 1/236), du citalopram (n = 1/236) et du métoclopramide (n = 1/236).

Le tableau III présente les résultats de l'analyse de régression multivariée et de l'analyse de régression logistique. Un effet dose-dépendant a été observé avec la prise d'olanzapine (p = 0,001) et de quétiapine (p = 0,0036). Ceci signifie que plus la dose de ces antipsychotiques est élevée, plus le QTc risque d'être prolongé. Les interactions pharmacodynamiques ont également été associées à l'obtention d'intervalles QTc plus longs en termes de valeur absolue (p = 0,0280). L'analyse de régression logis-

**Tableau III : Variables ayant démontré une association significative avec la valeur de l'intervalle QTc**

QTc exprimé de façon continue (ex. : 500 msec)		
Variable	Pente du modèle de régression multiple*	Valeur p
Prise d'olanzapine	-55,08	<0,0001
Dose d'olanzapine	+0,10	0,001
Prise de quétiapine	-28,51	<0,0001
Dose de quétiapine	+0,03	0,0036
Prise de rispéridone	-34,94	<0,0001
Interaction pharmacodynamique	+7,27	0,0280
Consommation de tabac	+29,92	0,0188
Consommation de tabac et prise de ziprasidone	+24,61	0,0131
QTc exprimé de façon dichotomique (normal ou anormal)		
Variable	RC issu du modèle de régression logistique [intervalle de confiance]	Valeur p
Prise de clozapine	2,23 [3,4-25,5]	< 0,001

QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque; RC : rapport de cote

Autres variables incluses dans les deux analyses, mais n'ayant pas démontré de lien significatif avec la prolongation de l'intervalle QTc : dose de clozapine, dose de rispéridone, dose de ziprasidone, nombre d'antipsychotiques reçus, interactions pharmacocinétiques, consommation de drogues et d'alcool, désordres électrolytiques, durée de traitement, âge, sexe et poids.

\* Lorsque la pente est positive, la variable allonge le QTc et lorsque la pente est négative, la variable raccourcit le QTc.

tique a permis de démontrer une association statistiquement significative (rapport de cote (RC) = 2,23 [3,4-25,5];  $p < 0,001$ ) entre la prise de clozapine et le risque d'obtenir un intervalle QTc anormal selon la définition utilisée dans notre étude. Notons qu'aucune relation entre les désordres électrolytiques et la variation de l'intervalle QTc n'a été mise en évidence dans notre étude. Cependant, plusieurs données manquaient, et parmi les mesures disponibles, aucune valeur anormale de kaliémie, de magnésémie ou de calcémie n'a été observée parmi les sujets de l'étude.

Finalement, le suivi effectué par les pédopsychiatres était très variable. Il ressort de l'étude un suivi moyen de 2,1 ECG par patient et par année, l'ECG initial non compris. Les pédopsychiatres ont jugé que 48 % ( $n = 35/73$ ) des QTc  $\geq 440$  msec étaient normaux. Dans 30 % des cas ( $n = 22/73$ ), le pédopsychiatre a demandé un ECG de vérification pour valider le résultat obtenu. Les pédopsychiatres ont également fait preuve de prudence : dans 14 % des cas ( $n = 10/73$ ), ils ont attendu avant d'entreprendre l'administration ou d'augmenter la dose de l'antipsychotique, dans 8 % des cas ( $n = 6/73$ ), ils ont demandé une relecture à un cardiologue pédiatrique, et dans 4 % des cas ( $n = 3/73$ ), ils ont demandé une relecture à un omnipraticien. Cependant, dans 21 % des cas ( $n = 15/73$ ), aucune intervention n'a été effectuée par le pédopsychiatre.

## Discussion

Cette étude rétrospective a été réalisée dans le but de décrire la sécurité cardiovasculaire des antipsychotiques atypiques dans un centre de pédopsychiatrie au Québec. Nous avons recensé trois autres études ayant pour objectif principal l'évaluation de la prolongation de l'intervalle QTc par les antipsychotiques atypiques en pédopsychiatrie dans la littérature, soit les études de De Castro et coll. (olanzapine, quétiapine et rispéridone) Blair et coll. (ziprasidone) ainsi que Nahshoni et coll. (rispéridone)<sup>19-21</sup>.

De Castro et coll. ont réalisé une étude prospective dont l'objectif principal était d'évaluer la variation de l'intervalle QTc chez des enfants vierges de tout traitement aux antipsychotiques avant et après six mois de traitement avec l'olanzapine (dose moyenne de  $10,9 \pm 7,6$  mg/jour), la quétiapine (dose moyenne de  $468,8 \pm 349,7$  mg/jour) ou la rispéridone (dose moyenne de  $2,4 \pm 1,6$  mg/jour)<sup>19</sup>. La population était composée de 38 enfants (68,4 % de garçons et 31,6 % de filles), âgés en moyenne de 15,1 ans (4-18 ans)<sup>19</sup>. Le seuil de prolongation de l'intervalle QTc utilisé était de 450 msec chez les garçons et de 470 msec chez les filles<sup>19</sup>. Les auteurs ont observé un QTc initial moyen de  $387,29 \pm 21,09$  msec et un QTc moyen après six mois de traitement de  $393,63 \pm 19,02$  msec ( $p = 0,134$ )<sup>19</sup>. La variation moyenne après six mois de traitement a donc été de  $6,34 \pm 25,51$  msec<sup>19</sup>. Aucun patient n'a présenté de QTc supérieur à 450 msec<sup>19</sup>. L'étude de Blair et coll. est une étude prospective ouverte composée de

20 patients (16 garçons et 4 filles) non hospitalisés, d'âge moyen de 13,2 ans (8-19 ans)<sup>20</sup>. L'objectif principal était d'évaluer à l'électrocardiogramme la sécurité de faibles doses de ziprasidone ( $< 40$  mg/jour) dans les six premiers mois de traitement<sup>20</sup>. Les patients ont subi entre deux et onze ECG (médiane = 9) sur une période de suivi de  $4,6 \pm 2,0$  mois<sup>20</sup>. Le QTc initial dans l'étude était de  $402 \pm 29$  msec<sup>20</sup>. Les auteurs ont observé une prolongation statistiquement significative de l'intervalle QTc de  $28 \pm 26$  msec ( $p < 0,01$ ), laquelle n'était pas liée à la dose<sup>20</sup>. La variation maximale du QTc dans l'étude a été de 114 msec, et la valeur la plus élevée a été de 470 msec<sup>20</sup>. Trois patients ont présenté un QTc égal ou supérieur à 450 msec, mais aucun patient n'a présenté de QTc supérieur à 500 msec<sup>20</sup>. Nahshoni et coll. ont réalisé une étude rétrospective dont le but était de calculer l'intervalle QTc et la dispersion de l'intervalle QT (QTd) chez de très jeunes enfants traités avec des antipsychotiques (rispéridone, clonidine ou propericiazine)<sup>21</sup>. La population était constituée de 12 enfants d'âge moyen de 5,8 ans (4-7 ans)<sup>21</sup>. Sept de ces enfants recevaient de la rispéridone ( $0,25-0,5$  mg/jour)<sup>21</sup>. Le QTc moyen des patients avant le début du traitement était de  $435 \pm 31$  msec<sup>21</sup>. Le QTc moyen à dose de maintien a été de 432 msec ( $p = 0,75$ )<sup>21</sup>. Aucun changement significatif du QTc et du QTd n'a donc été observé<sup>21</sup>.

Malgré le fait que 76 % des patients n'aient pas répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude, un nombre important de sujets ( $n = 40$ ) et d'ECG ( $n = 236$ ) a pu être recensé. La population de notre étude est composée majoritairement d'adolescents. Sachant que plus l'âge est élevé, plus le QTc risque d'être prolongé, ceci peut avoir influencé à la hausse les valeurs des QTc obtenues dans notre étude, si on les compare par exemple avec l'étude de Nahshoni et coll. (âge moyen de  $5,8 \pm 0,98$  ans)<sup>2,19-21</sup>. Ensuite, les filles constituent une plus grande proportion de notre population que les garçons<sup>19-21</sup>. Sachant que l'intervalle QTc est davantage prolongé chez les filles postpubères que chez les garçons, ceci pourrait également avoir eu une influence sur les valeurs de l'intervalle QTc observées dans notre population<sup>2,5-10,15,22</sup>. Finalement, les sujets étudiés présentaient des diagnostics psychiatriques diversifiés, ce qui augmente la validité externe de notre étude.

Une des principales forces de notre étude est le fait que nous ayons établi des liens entre la prolongation de l'intervalle QT et une grande variété d'antipsychotiques atypiques utilisés en pédopsychiatrie. D'ailleurs, parmi les trois études citées précédemment, seule notre étude présente des données sur la clozapine<sup>19-21</sup>. De façon générale, les doses employées dans notre étude étaient plus élevées que les doses utilisées dans les études de Blair et coll., de De Castro et coll. ainsi que de Nahshoni et coll.<sup>19-21</sup>. Ceci a pu avoir des répercussions sur nos résultats, sachant qu'un effet dose-dépendant a été observé dans la population adulte<sup>2,5-10,15,23</sup>. Notre étude diffère également

des autres par le fait que 33 % des ECG inclus dans notre étude proviennent de sujets recevant au moins deux antipsychotiques alors que De Castro et coll. ainsi que Blair et coll. ont choisi d'exclure les sujets recevant plus d'un antipsychotique atypique<sup>19,20</sup>. Nous avons choisi de procéder ainsi afin d'obtenir le plus grand nombre de sujets possible et de comparer des données obtenues en présence d'une monothérapie et d'une polythérapie.

Une force supplémentaire de notre étude est que l'intervalle QT a été mesuré manuellement, tout comme dans les études de De Castro et coll., de Blair et coll. ainsi que de Nahshoni et coll.<sup>19,21</sup>. Blair et coll. ont d'ailleurs démontré que la lecture automatique de l'intervalle QT avait une faible sensibilité<sup>20</sup>. Les auteurs concluent que la lecture de l'intervalle QT devrait toujours être faite de façon manuelle, et même idéalement par un cardiologue pédiatrique<sup>20</sup>. Les résultats de notre étude viennent appuyer cette recommandation, puisque tous les QTc prolongés qui ont été relus manuellement par l'omnipraticien ou le cardiologue pédiatrique ont été déclarés normaux.

Les résultats issus de l'objectif primaire de notre étude ont démontré une faible proportion d'ECG anormaux dans la population pédiatrique, que ce soit en termes de valeur absolue (11 %) ou en termes de différence par rapport à la valeur du QTc initial (1 %). Cependant, quoique les valeurs utilisées dans notre étude pour définir un QTc anormal soient tirées de références valides, elles sont contestables, puisque que le seuil définissant un QTc normal ou anormal diffère d'une étude à l'autre. Labellarte et coll. recommandent qu'un seuil de 450 msec constitue la limite supérieure, ce qui a été fait dans l'étude de De Castro et coll.<sup>19,24</sup>. Cependant, certains auteurs, tels que Blair et coll., utilisent le seuil plus prudent de 440 msec pour juger d'un QTc normal, étant donné que ces données sont issues de la population adulte et que l'impact dans la population pédiatrique n'est pas connu<sup>20</sup>. Quant à l'étude de Nahshoni et coll., une limite supérieure dépendante du sexe (450 msec chez les garçons et 460 msec chez les femmes) a été choisie<sup>21</sup>. Ceci diminue la validité externe de notre étude et rend la comparaison directe avec d'autres études plus difficile. Nous avons obtenu plus de QTc anormaux que Nahshoni et coll. (aucun QTc anormal avec la rispéridone) ainsi que De Castro et coll. (aucun QTc anormal avec l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone). Nous avons cependant observé beaucoup moins de QTc anormaux que Blair et coll., dont 40 % des sujets ont présenté un QTc jugé anormal. Notre résultat est davantage comparable à la proportion observée chez les utilisateurs d'antipsychotiques atypiques dans la population adulte, laquelle est d'environ 10 %<sup>5</sup>.

Le QTc moyen le plus élevé en monothérapie dans notre étude a été observé avec la clozapine ( $443 \pm 133$  msec). Ce résultat s'explique probablement par le nombre important d'ECG en présence de la clozapine pris en

considération, ce qui augmente la probabilité d'observer un QTc moyen prolongé. En ce qui a trait au QTc moyen, tous les antipsychotiques confondus, en comparaison avec d'autres études, il est plus élevé que celui observé dans l'étude de De Castro et coll. ( $396,63 \pm 19,20$  msec)<sup>19</sup>. Notons toutefois que l'intervalle QTc initial des sujets étudiés par De Castro et coll. était moins élevé ( $387,29 \pm 21,09$  msec) que dans notre étude ( $405 \pm 30$  msec)<sup>19</sup>. Ceci pourrait expliquer la raison pour laquelle les sujets de leur étude ont atteint un QTc moyen moins élevé. Finalement, il n'est pas étonnant de constater que l'intervalle QTc moyen que nous avons obtenu soit plus élevé en polythérapie qu'en monothérapie, puisqu'il s'agit d'un facteur de risque connu dans la population adulte<sup>2,5-10,15</sup>.

La variation de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale obtenue chez les sujets de notre étude ( $-0,3 \pm 32,7$  msec) est moins élevée que celle observée par les autres auteurs. En effet, dans l'étude de De Castro et coll., la variation moyenne était de  $6,34 \pm 25,51$  msec<sup>19</sup>. Cependant, dans notre étude, l'intervalle QTc initial moyen est plus élevé, et quatre sujets avaient des QTc de base  $\geq 450$  msec. Ainsi, ceci a pu atténuer la variation moyenne que nous avons observée. Blair et coll. ont choisi d'exclure tous les sujets ayant un QTc initial  $\geq 450$  msec afin d'éviter ce biais, et il aurait probablement été souhaitable de faire de même dans notre étude<sup>20</sup>. Dans le même ordre d'idées, un autre élément à souligner est que l'écart avec les autres études portant sur la variation de l'intervalle QTc en présence de ziprasidone ( $-22,0 \pm 41,6$  msec) est considérable. En effet, la valeur obtenue par Blair et coll. est de  $28 \pm 26$  msec<sup>20</sup>. Ce résultat pourrait être expliqué de la même façon. Le QTc initial d'un des sujets de notre étude recevant de la ziprasidone était de 469 msec, ce qui représente le QTc initial le plus élevé de l'étude. Si l'on exclut tous les QTc mesurés chez ce sujet, la variation moyenne de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale en présence de ziprasidone serait plutôt de  $16,5 \pm 10,3$  msec. Cette dernière valeur correspond davantage aux données issues de l'étude de Blair et coll. ainsi que de la population adulte<sup>20</sup>. En effet, la ziprasidone est reconnue pour causer une prolongation absolue de l'intervalle QTc de 10 msec par rapport au placebo à une dose de 160 mg/jour dans la population adulte, ce qui est près de la dose moyenne de notre étude<sup>20</sup>. De plus, une augmentation supérieure variant de 9 à 14 msec a été démontrée par rapport à la rispéridone, à l'olanzapine, à la quétiapine et à l'halopéridol<sup>20</sup>. Toujours en excluant le sujet présentant un QTc initial de 469 msec, la ziprasidone serait aussi l'antipsychotique ayant amené la variation moyenne de l'intervalle QTc la plus élevée, allant de 3 à 17 msec de plus que les autres antipsychotiques.

Notre étude a permis de mettre en évidence certaines associations avec la prolongation de l'intervalle QTc qu'il sera dorénavant important de prendre en considération



pour les enfants et les adolescents recevant des antipsychotiques atypiques. Tout d'abord, il importe de mentionner que la prise de clozapine a été associée de façon statistiquement significative à une augmentation du risque de présenter un QTc anormal selon la définition utilisée dans notre étude. Ceci pourrait encore une fois être dû au fait que de nombreux ECG en présence de clozapine en monothérapie et en polythérapie faisaient partie de notre échantillon. Ensuite, nous avons observé une relation statistiquement significative entre la dose de quétiapine ( $p = 0,0036$ ) et d'olanzapine ( $p = 0,001$ ) et le risque de prolongation de l'intervalle QTc. Cette relation a été démontrée en présence de l'ensemble des antipsychotiques atypiques dans la population adulte<sup>23</sup>. Si notre étude avait comporté plus de sujets, un effet dose-dépendant aurait peut-être été observé en présence de tous les antipsychotiques. Cependant, Blair et coll. n'ont pu démontrer un tel effet dans la population pédiatrique<sup>20</sup>. Nous avons également observé que la présence d'une interaction pharmacodynamique augmentait le risque d'obtenir un QTc prolongé. Il s'agit encore une fois d'un facteur de risque reconnu dans la population adulte, mais qui n'a pas été systématiquement évalué en pédiatrie<sup>2</sup>.

Certaines variables n'ont pas démontré de relation statistiquement significative avec la prolongation de l'intervalle QTc dans notre étude, alors que ce sont des facteurs de risque bien reconnus dans la population adulte (voir tableau III). Même si ces facteurs de risque n'ont pas atteint le seuil de signification statistique, nous jugeons que ceux-ci devraient quand même être pris en considération pour les enfants qui reçoivent des antipsychotiques atypiques, considérant notre faible nombre de sujets, les biais possibles de notre étude et le fait qu'un impact réel ait été démontré dans la population adulte.

Les recommandations quant au suivi à effectuer chez les enfants ou adolescents recevant des antipsychotiques atypiques ne font pas l'objet d'un consensus clair. McNally et coll. recommandent de faire un ECG de base et de suivi chez les enfants ne présentant aucun facteur de risque, seulement en présence de la clozapine et de la ziprasidone<sup>2</sup>. Blair et coll. suggèrent quant à eux de réaliser un ECG initial pour éliminer toute anomalie de la conduction cardiaque et de le répéter aux moments suivants : à mi-chemin de la dose cible, à la dose cible, tous les trois mois pendant six mois puis tous les six mois après l'atteinte de la dose cible, après une suspicion clinique d'arythmie (palpitations) et finalement, en cas de surdosage<sup>25</sup>. Dans notre étude, plusieurs sujets ont dû être exclus de l'étude en raison de l'absence d'ECG de base. Cette pratique ne nous semble cependant pas inquiétante, car rien n'indique clairement dans la littérature médicale qu'une telle mesure soit nécessaire. D'ailleurs, seuls 1 % des QTc de notre étude se sont avérés anormaux en termes de différence par rapport à la valeur initiale de l'intervalle QTc. En ce qui a trait au suivi en cours de traitement, les pédopsychiatres du Centre de

pédopsychiatrie du CHUQ se sont montrés généralement prudents dans leur approche. La conduite actuelle des pédopsychiatres nous semble conséquente face aux résultats obtenus dans notre étude, c'est-à-dire une faible proportion de QTc anormaux.

### **Limites**

Une des principales limites de l'étude est le fait que les sujets ont été recrutés sur la base de la présence ou non d'un ECG durant le traitement avec un antipsychotique. Or, si un sujet avait été considéré comme courant un risque plus élevé de prolongation de l'intervalle QTc par le pédopsychiatre, il aurait probablement subi davantage d'ECG et aurait été inclus dans notre étude. Notre population à l'étude consistait donc en une population soumise à risque potentiel plus important de prolongation de l'intervalle QTc. Cependant, comme la proportion de QTc anormaux dans notre étude a été relativement faible, le résultat de l'objectif primaire de notre étude est d'autant plus rassurant. Nous avons aussi inclus dans l'étude trois sujets pour lesquels le QTc initial était jugé anormal, ce qui a certainement dû influencer à la hausse les QTc subséquents effectués durant le traitement avec un antipsychotique. De plus, si un sujet présentait une prolongation de l'intervalle QTc durant l'étude, il risquait probablement plus d'en présenter à d'autres reprises. Notons aussi que notre population était majoritairement composée de filles, et tel que nous l'avons mentionné précédemment, comme l'intervalle QTc est davantage prolongé chez les filles postpubères que chez les garçons, ceci pourrait avoir eu une influence sur la longueur de l'intervalle QT observée dans notre population<sup>22</sup>.

Par ailleurs, la formule de Bazett utilisée dans l'étude peut créer une surcorrection à des valeurs de fréquence cardiaque élevées et une sous-correction à une valeur de fréquence cardiaque de moins de 60 battements/minute<sup>2</sup>. Cependant, nous avons choisi d'utiliser cette formule étant donné qu'elle est largement utilisée dans les études et la pratique clinique<sup>2</sup>.

En outre, en raison du caractère rétrospectif de l'étude, il a été impossible d'évaluer l'influence de la durée du traitement sur l'intervalle QTc. Ainsi, les ECG ont été effectués à des moments aléatoires au cours du traitement, et les comparaisons des QTc obtenus avec chacun des antipsychotiques ont possiblement été faites à des moments différents. De plus, l'observation des ECG n'a pas nécessairement été effectuée après le temps d'attente nécessaire à l'atteinte de l'état d'équilibre ainsi qu'après l'atteinte de la dose maximale propre à chaque antipsychotique.

La clozapine et la ziprasidone semblent être les antipsychotiques qui ont entraîné le plus grand nombre de QTc anormaux dans l'étude. Cependant, le protocole de recherche de notre étude ne nous permet pas de conclure

à un risque supérieur associé à l'un de ces deux médicaments, d'autant plus que le nombre d'ECG effectués en présence de ces deux substances était important. Une association statistiquement significative a aussi été observée entre la consommation de tabac et la prolongation de l'intervalle QTc. Ce n'est pas un facteur de risque connu dans la littérature médicale, et nous n'avons pas d'hypothèse pour expliquer cette relation.

Finalement, la collecte de données à partir de dossiers médicaux a probablement engendré un biais d'information dans l'étude, puisque plusieurs données pouvaient faire défaut.

## Conclusion

En conclusion, la prolongation de l'intervalle QTc a été observée chez peu de patients, soit dans respectivement 11 % (valeur absolue) et 1 % (variation par rapport à la valeur initiale) des ECG inclus dans l'étude. Cependant, étant donné le risque de mortalité important associé à la survenue de torsades de pointes et le fait qu'un ECG soit un examen non invasif, un suivi demeure absolument nécessaire. Nous jugeons que la conduite actuelle des pédopsychiatres est conséquente face aux résultats obtenus dans notre étude, c'est-à-dire une faible proportion de QTc anormaux. Notre étude a permis de déterminer certaines associations favorisant la prolongation de l'intervalle QTc, telles qu'une dose élevée d'antipsychotique, une polythérapie ainsi que la présence d'interactions médicamenteuses. En conséquence, une analyse approfondie du profil pharmacologique et médical sera dorénavant primordiale afin de cibler les patients pour lesquels un suivi plus étroit sera recommandé. Finalement, la réalisation d'une étude prospective serait souhaitable afin de confirmer ces résultats.

## Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :  
Marie-Ève Racine  
Département de pharmacie  
Centre hospitalier de l'Université Laval  
2705, boulevard Laurier  
Québec (Québec) G1V 4G2  
Téléphone : 418 525-4444  
Télécopieur : 418 654-2248  
Courriel : Marie-Eve.Racine@chuq.qc.ca

## Abstract

**Objective:** To describe the observed variations in QTc interval and the follow-up that was done for child psychiatry patients of the Centre hospitalier universitaire de Québec receiving atypical antipsychotics.

**Methods:** The study had a retrospective and longitudinal descriptive design and was done by reviewing 166 medical records of patients aged at most 18 years. These patients must have been hospitalized or have attended the day hospital of the child psychiatry centre of the Centre hospitalier universitaire de Québec and have received an atypical antipsychotic between January 1, 2007 and December 31, 2009.

**Results:** Two hundred and thirty-six QTc were measured, representing the 40 subjects included in the study. The average QTc obtained under monotherapy was  $417 \pm 26$  msec. In total, 11% of QTc's were considered abnormal in terms of absolute value and 1% in terms of difference from the initial value. A high dose of olanzapine ( $p=0.001$ ) and of quetiapine ( $p=0.0036$ ) and the presence of a pharmacodynamic interaction ( $p=0.028$ ) were associated with a statistically significant increase in the risk of QTc interval prolongation.

**Conclusion:** QTc interval prolongation was observed in a weak proportion of ECGs performed on children receiving atypical antipsychotics. Our study was useful in determining some associations related to the risk of QTc interval prolongation, such as high dose of an antipsychotic and the presence of drug interactions.

**Key words:** atypical antipsychotic, QT interval, torsades de pointes, electrocardiogram, pediatrics

## Références

1. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental paediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 2007;52:363-8.
2. McNally P, McNicholas F, Oslizlok P. The QT interval and psychotropic medications in children: recommendations for clinicians. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:33-47.
3. Ivanov I, Charney A. Treating paediatric patients with antipsychotic drugs: balancing benefits and safety. *Mt Sinai J Med* 2008;75:276-86.
4. Park MK, Guntheroth WG. How to read paediatric ECGs. 4<sup>e</sup> éd. Philadelphie: Mosby/Elsevier; 2006:264 p.
5. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W et coll. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005;28:35-51.
6. ArizonaCERT. QT drugs list. [en ligne] <http://www.azcert.org/> (site visité le 27 septembre 2009).
7. Francis PD. Effects of psychotropic medications on the paediatric electrocardiogram and recommendations for monitoring. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:224-30.
8. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649-71.
9. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(suppl.1):3-14.
10. Perera R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. *J Electrocardiol* 1997;30:337-9.
11. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart* 2005;91:1626-30.
12. Myung PK. Pediatric Cardiology for Practitioners. 5<sup>e</sup> éd. Philadelphie: Mosby/Elsevier; 2008. 680 p.
13. Wernicke JF, Faries D, Breitung R, Girod D. QT correction methods in children and adolescents. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:76-81.
14. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:39-43.
15. Papaioannou A, Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Chaniotaki F, Kanou-pakis E et coll. Effects of weight loss on QT interval in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2003;13:869-73.
16. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Virani AS. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. 17<sup>e</sup> édition. Seattle: Hogrefe & Huber; 2007. 380 p.
17. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30:1206-27.
18. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:99-112.
19. de Castro MJ, Fraguas D, Laita P, Moreno D, Parellada M, Pascual D et coll. QTc changes after 6 months of second-generation antipsychotic treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:381-3.
20. Blair J, Scahill L, State M, Martin A. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:73-9.
21. Nahshoni E, Spitzer S, Berant M, Shoval G, Zalsman G, Weizman A. QT interval and dispersion in very young children treated with antipsychotic drugs: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:187-94.
22. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;43(suppl. 1):1-45.
23. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
24. Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QTc measurement to paediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:642-50.
25. Blair J, Taggart B, Martin A. Electrocardiographic safety profile and monitoring guidelines in paediatric psychopharmacology. *J Neural Transm* 2004;111:791-815.