

## Médicaments et QT long

Nicole Sekarski, Tatiana Boulos, Stefano Di Bernardo, Lausanne

### Introduction

Les premières observations d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG secondaire à la prise de certains médicaments datent des années 60, observations faites lors de l'utilisation de la quinidine pour les troubles du rythme cardiaque. Depuis lors une quantité croissante de médicaments, dont certains à usage pédiatrique, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT. Cette anomalie électrocardiographique peut provoquer une arythmie ventriculaire pouvant dégénérer et aboutir à une mort subite. Le point commun aux médicaments qui prolongent le QT est l'influence qu'ils exercent sur les canaux ioniques réglant la repolari-

sation cardiaque. On y compte entre autre des antiarythmiques, des antihistaminiques, des antibiotiques, des antimalariques et des psychotropes. En pédiatrie, l'utilisation de médicaments psychotropes a augmenté de façon importante depuis quelques années et ces traitements sont couramment prescrits par les pédiatres, les généralistes et les pédopsychiatres. Malgré l'augmentation de leur utilisation, des études ont montré que le niveau de compétence des médecins dans la prescription de ces médicaments est faible, surtout en ce qui concerne leur sécurité<sup>1</sup>. En 1999, l'American Heart Association (AHA) a émis des recommandations pour la surveillance cardiovasculaire des enfants et adolescents recevant des médicaments

psychotropes<sup>2</sup>. A ce jour, de nombreux nouveaux médicaments avec effet potentiel sur l'intervalle QT sont prescrits, ce qui coïncide avec une augmentation des cas rapportés de toxicité. L'allongement du QT constitue actuellement la cause la plus fréquente de restriction d'usage et de retrait de médicaments du marché. Comme exemple récents on peut citer le cisapride, la terféndine, le dropréridol ou le sertindole<sup>3</sup>.

### Physiologie

Le potentiel d'action cardiaque est provoqué par des interactions complexes de flux d'ions au travers de la membrane cellulaire (*fig 1*). La dépolarisation est la conséquence de l'entrée rapide de cations,  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{++}$ , dans la cellule (phase 0). La repolarisation débute avec une brève sortie de ions  $\text{K}^+$  (phase 1), le plateau (phase 2) se fait sous l'influence d'une entrée prolongée de  $\text{Ca}^{++}$  et de la sortie de différents flux de  $\text{K}^+$ . Ces canaux potassiques sont subdivisés selon leur vitesse d'activation et de conductibilité: très rapide ( $\text{I}_{\text{Kur}}$  «ultra rapid»), rapide ( $\text{I}_{\text{Kr}}$  «rapid») et lent ( $\text{I}_{\text{Ks}}$  «slow») et sont responsables de la repolarisation ventriculaire. Le canal  $\text{I}_{\text{Kr}}$  est inhibé par différentes classes de médicaments. Son inhibition provoque une diminution de la sortie du potassium de la cellule et une prolongation de la phase de repolarisation. La grande affinité de ces médicaments pour ce canal ionique serait due à des propriétés chimiques et structurales spéciales de  $\text{I}_{\text{Kr}}$ <sup>4</sup>. Le même canal ionique est impliqué dans la forme la plus fréquente du syndrome du QT long congénital, le LQTS2.

Sur l'ECG de surface, le complexe QRS correspond à la dépolarisation cardiaque et l'onde T à la repolarisation. Un délai dans la repolarisation cardiaque allongera l'intervalle QT (*fig 2*). La prolongation de la repolarisation est une condition favorisante pour le développement d'arythmies ventriculaires, en particulier pour la «torsade de pointes», qui est caractéristique du syndrome du QT long. Il s'agit d'une tachycardie ventriculaire polymorphe dans laquelle les complexes QRS ont des amplitudes variables d'aspect sinusoïdal avec giration de l'axe du QRS (*fig 3*). Dans la majorité des cas, la torsade de pointes se réduit spontanément, les symptômes caractéristiques sont les palpitations, vertiges, syncopes et convulsions. Dans 10-17% des cas cette arythmie ventriculaire peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et mener à une mort subite<sup>5</sup>.

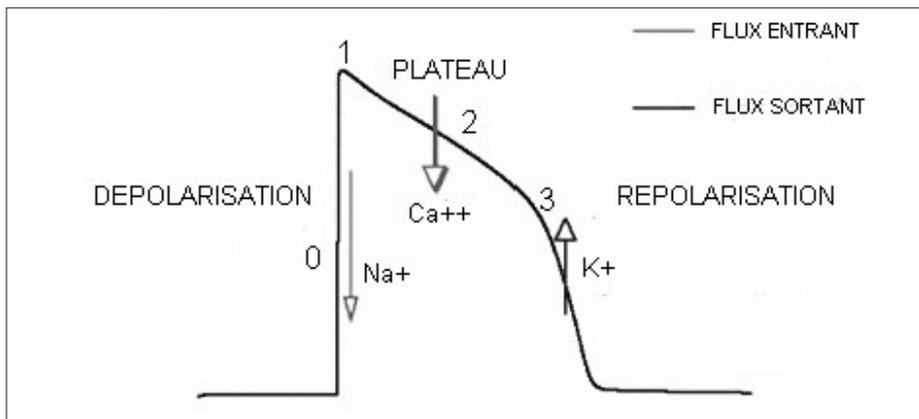


Figure 1: Potentiel d'action cardiaque

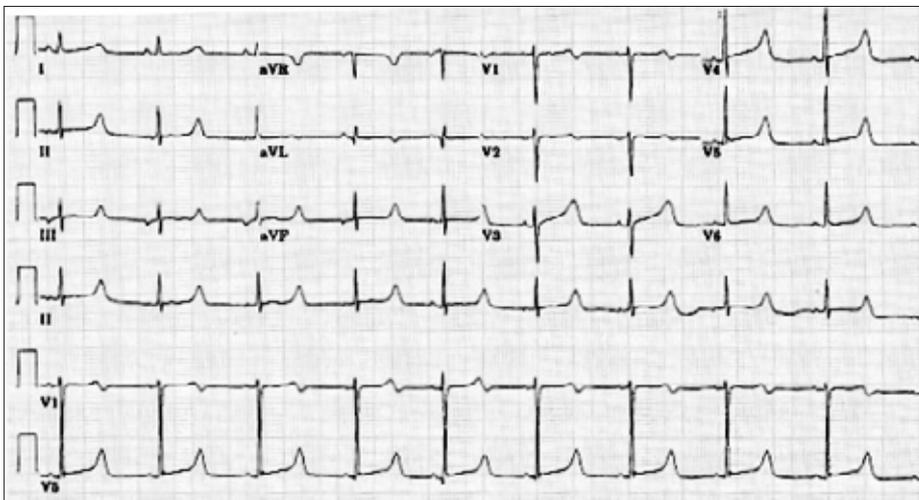


Figure 2: Electrocardiogramme: allongement du QT chez un enfant de 9 ans sous rispéridone, traité par érythromycine pour une pneumonie à Mycoplasme.

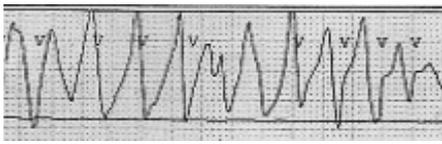


Figure 3: Torsade de pointes: jeune fille de 14 ans avec cardiomyopathie dilatée sur myocardite sous traitement d'amiodarone, de dopamine et de dompéridone.

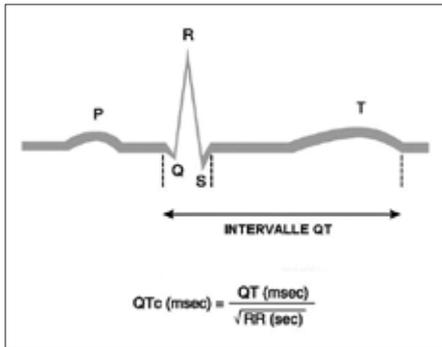


Figure 4: Electrocardiogramme: mesure du QT et du QTc

### Mesure ECG

L'intervalle QT est mesuré du début de l'onde Q à la fin de l'onde T (fig.4). Les erreurs de calculs résident généralement dans la difficulté à déterminer la fin de l'onde T lorsque celle-ci est aplatie ou s'il y a la présence d'une onde U. En principe, on considère que la fin de l'onde T se situe au point où la tangente de la partie descendante de l'onde T croise la ligne isoélectrique. Si l'onde T n'arrive pas à la ligne isoélectrique et se confond avec une onde U, il faut intégrer l'onde U dans le QT<sup>6</sup>. La fréquence cardiaque (FC) au repos variant avec l'âge de l'enfant, l'intervalle QT change. Pour cette raison, l'on utilise de préférence le QT corrigé pour la FC (QTc) qui permet d'évaluer la durée du QT quelque soit la FC sans utiliser de nomogramme. Le QT devrait toujours être mesuré dans les dérivations II ou V5 afin de minimiser l'erreur de mesure. Les machines à ECG automatique calculent généralement le QT et le QTc, mais au vu des variations de la morphologie de l'onde T, il est préférable de le calculer manuellement. La formule la plus courante et la plus facile pour calculer le QTc est la formule de Bazett (fig.4). Elle a le désavantage de surestimer le QTc dès que la FC dépasse les 100 /min<sup>7</sup>.

Cardiovasculaire	Amiodarone Disopyramide Dobutamine Dopamine Ephédrine	Adrénaline/noradrénaline Flécainide Midodrine Sotalol
Psychotrope	Amitriptyline Hydrate de chloral Chlorpromazine Clozapine Fluoxétine Halopéridol Imipramine	Méthadone Méthylphénidate Nortriptyline Olanzapine Risperidone Sertraline
Gastro-intestinal	Dompéridone Octréotide	Ondansétron
Pulmonaire	Salbutamol Salmétérol	Terbutaline
Antimicrobiens	Erythromycine Clarithromycine Azithromycine  Ciprofloxacine	Levofloxacine Moxifloxacine Triméthoprime-sulfaméthoxazole
Antiviraux	Amantadine	Foscarnet
Antiparasitaires	Chloroquine Méfloquine	Pentamidine
Antifongiques	Fluconazole Itraconazole	Kétoconazole
Divers	Phényléphrine Phénylpropranolamine	Tacrolimus

Tableau 1: Liste non exhaustive des médicaments allongeant le QT (adapté de la liste de [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org))

### Valeurs normales

La limite supérieure de la norme pour le QTc est de 450 msec chez l'homme et 460 msec chez la femme<sup>8</sup>. La relation entre le QTc et l'apparition de torsade de pointes n'est toutefois pas linéaire. Dans les syndromes du QT long congénital il existe de grandes variations dans le QTc dans une même famille. Le QTc fluctue aussi avec l'âge, le sexe, le moment de la journée, l'effort et les repas. Néanmoins un QTc > 500 msec et une augmentation du QTc de > 60 msec par rapport au QT mesuré sur l'ECG avant l'introduction de tout traitement sont prédictifs de l'apparition de torsades de pointe<sup>8, 9</sup>.

### Facteurs de risque supplémentaires

#### Prédisposition génétique

Plusieurs gènes ont été impliqués dans la pathogenèse du syndrome du QT long congé-

nital avec trois loci responsables de la majorité des cas décrits: le LQTS1 sur le chromosome 11p15.5, le LQTS2 sur le chromosome 7q35-36, et le LQTS3 sur le chromosome 3q21-24. On reconnaît deux phénotypes cliniques, le syndrome de Jerwell-Lange-Nielsen, récessif, associé à une surdité et le syndrome de Romano-Ward, dominant, sans surdité. Ces syndromes se manifestent par des syncopes, des convulsions inexpliquées et des morts subites déclenchées par différents facteurs telle que la peur, les bruits forts, l'effort, la natation ou la bradycardie. Chez les enfants avec QT long congénital, la prise de médicaments allongeant le QT peut précipiter la torsade de pointes.

#### Le sexe

Le risque de torsade de pointes d'origine médicamenteuse est plus élevé chez les personnes de sexe féminin. La cause est inconnue mais l'hypothèse de facteurs hormonaux a été évoquée<sup>10</sup>.

	Inhibiteurs	Substrats		Inhibiteurs	Substrats
1A2	Cimétidine Fluoroquinolone Fluvoxamine	Théophylline Clozapine Imipramine Méxilétiline Naproxène	2D6		Dextrométhorphan Flécaïne Mexilétiline Ondansétron Tramadol Venlafaxine Paracétamol Ethanol Nortriptyline
2C9	Amiodarone Fluconazole Isoniazide	Diclofenac Ibuprofen Piroxicam Tolbutamide Gilpizide Irbesartan Célécoxib Fluvastatine Naproxène Phénytoïne Sulfaméthoxazole Warfarine	3A4,5,7	Delaviridine Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Amiodarone Cimétidine Clarithromycine Diltiazem Erythromycine Fluvoxamine Itraconazole Kétoconazole Vérapamil	Clarithromycine Erythromycine Quinidine Alprazolam Diazépam Midazolam Cyclosporine Tacrolimus Indinavir Ritonavir Saquinavir Chlorphéniramine Amlodipine Diltiazem Félopipine Nifédipine Vérapamil Atrovastatine Simvastatine Buspirone Halopéridol Méthadone Pimozide Sildénafil Trazodone Vincristine
2C19	Fluoxétine Fluvoxamine Kétoconazole Lansoprazole Oméprazole	Progestérone Oméprazole Lansoprazole Pantoprazole Diazépam Phénytoïne Phénobarbital Amitryptiline Clomipramine Cyclophosphamide			
2D6	Amiodarone Chlorphéniramine Cimetidine Clomipramine Fluoxétine Halopéridol Méthadone Paroxétine Quinidine Ranitidine Ritonavir Disulfiram	Métoprolol Propafénone Timolol Amitryptiline Clomipramine Désipramine Imipramine Paroxétine Halopéridol Rispéridone Thioridazine Codéine			

Tableau 2: Médicaments dépendant du CYP450

### Les cardiopathies congénitales

La prévalence de troubles de la conduction cardiaque est plus élevée chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale corrigée ou non. Les cardiopathies les plus à risque de troubles du rythme ventriculaire sont les tétralogies de Fallot, les ventricules uniques et les cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées. Il faut donc être prudent en prescrivant des médicaments prolongeant le QT à ces patients.

### Les troubles électrolytiques

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie sont des facteurs de risque pour la torsade de pointes médicamenteuse. L'hypokaliémie, même à des valeurs à la limite inférieure de la norme, diminue le passage de potassium transmembranaire et prédispose à bloquer le canal I<sub>Kr</sub>. Il faut donc être prudent dans la prescription des médicaments pouvant pro-

longer le QT lors de situation pouvant mener à des troubles électrolytiques comme en cas de diarrhées, de vomissements, d'acidose tubulaire rénale, d'utilisation de diurétiques et dans l'anorexie mentale<sup>11</sup>.

### L'association de médicaments

Le risque de torsade de pointes augmente si l'on cumule plusieurs médicaments prolongeant le QT, par exemple l'association d'un antipsychotique et d'un antidépresseur<sup>12</sup>.

### Le système du cytochrome P450 (CYP450)

Le CYP450 est responsable de l'oxydation et du métabolisme de plus de 90% des médicaments. Il existe plusieurs iso-enzymes du CYP450 dont les 5 plus fréquemment impliqués sont: 3A4, 2C19, 1A2, 2C9 et 2D6<sup>13</sup>. La plupart des médicaments psychotropes de même que les macrolides, les antifongi-

ques et les antirétroviraux sont métabolisés par l'iso-enzyme hépatique 3A4 ou 2D6. Si un autre médicament métabolisé par le même iso-enzyme est associé, il se produira une inhibition compétitive du métabolisme pouvant mener à un surdosage et un allongement du QT. La liste des médicaments utilisés fréquemment et dépendant du CYP450 se trouve dans le *tableau 2*.

### Les médicaments

Une multitude de médicaments peuvent allonger l'intervalle QT (*tableau 2*). Le «University of Arizona Center for Education and Research on Therapeutics» a établi et maintient une base de données de ces médicaments que l'on peut retrouver sur leur site internet [www.torsades.org](http://www.torsades.org) ou [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org). L'augmentation du QT et donc du risque d'arythmie est en général dose dépendante,

mais une prolongation de la repolarisation peut souvent déjà se voir avec un taux plasmatique normal.

### Les antiarythmiques

L'on connaît depuis longtemps les effets proarythmogènes des antiarythmiques<sup>14</sup>. Ce sont surtout les antiarythmiques de classe IA (quinidine, ajmaline), III (sotalol, amiodarone) et moins souvent IC (propafénone, flécaïnide) qui sont mis en cause. Seul les antiarythmiques des classes III et IC sont employés en pédiatrie.

### Les antihistaminiques

Des cas de torsade de pointes ont été décrits avec le terféndine et l'astémizole. Les nouveaux antihistaminiques tels que le cétirizine, le fexofénadine n'ont pas de propriétés proarythmogènes.<sup>15</sup>

### Les antimicrobiens

Certains antibiotiques, antimycotiques (kétoconazole, fluconazole), antimalariques (chloroquine) et inhibiteurs de la protéase (médicaments antirétroviraux) peuvent prolonger le QT. Pour les antibiotiques, l'érythromycine est celui qui le prolonge le plus suivi de la clarithromycine. L'azythromycine ne prolonge que légèrement le QT et n'a jamais été associé à des torsades de pointes<sup>16</sup>.

### La méthadone

La méthadone, un opioïde synthétique, est parfois utilisée en pédiatrie pour le traitement de la douleur ou des syndromes de sevrage. Contrairement à la morphine, elle présente des propriétés de prolongation de la repolarisation. Elle est métabolisée par le foie à travers le CYP450 3A4. Par ailleurs sa demi-vie est longue, favorisant un taux plasmatique élevé. Les torsades de pointes sous méthadone associent souvent la prise de plusieurs autres médicaments qui ont une action sur le QT<sup>17</sup>.

### Les psychotropes

La prescription de médicaments psychotropes en pédiatrie a nettement augmenté ces dernières années. Ils sont non seulement utilisés dans les psychoses mais également pour d'autres maladies telles que l'autisme, les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H), les troubles de l'humeur et les troubles du comportement<sup>18, 19, 20</sup>. Le QT peut s'allonger sous traitement neuroleptique, en particulier avec les phénothiazines, les butyrophénones

et le pimozide (prescrit pour le syndrome de Gilles de la Tourette) ainsi qu'avec les antipsychotiques atypiques tel que la rispéridone, l'olanzapine, la chlorpromazine et la clozapine<sup>21</sup>. Les antidépresseurs tricycliques comme le desipramine, l'amitryptiline, la nortryptiline et l'imipramine, quoique moins souvent utilisés en pédiatrie, sont également associés à un allongement du QT et des torsades de pointes. Le risque avec les inhibiteurs sélectifs de la recaptation de la sérotonine (sertraline, fluoxétine) est bien moindre, mais il augmente toutefois en association avec d'autres facteurs de risque. Ces médicaments sont plus adaptés au traitement de la dépression chez les personnes avec problème cardiaque<sup>22, 23</sup>.

Bien que le lithium puisse induire des arythmies de tout type, il n'y a pas de cas rapporté d'allongement significatif du QT avec son utilisation<sup>22</sup>.

### Les stimulants

Du point de vue du QT long, aucun des stimulants couramment prescrits soit le méthylphénidate, les dextroamphétamines, les amphétamines ou la pemoline ne sont associés à un allongement du QT ou à des torsades de pointes. Néanmoins ces médicaments ne sont pas dépourvus d'effet cardiaque, en particulier ils peuvent produire des arythmies supraventriculaires, des bradycardies ou tachycardies sinusales, des anomalies du segment ST, voir dans certains cas une hypertension artérielle<sup>24, 25</sup>.

En 1999 l'American Heart Association a énoncé des guidelines concernant le suivi cardiaque d'enfants et d'adolescents recevant des médicaments psychotropes<sup>3</sup>. Aucun suivi cardiaque n'était recommandé pour les stimulants. Depuis lors une grande controverse au sujet de ces médicaments pour le traitement du TDA/H a fait débat dans la population, auprès du corps médical et dans la littérature<sup>26</sup>. Le diagnostic de TDA/H est actuellement posé plus fréquemment et des études ont montré que la prévalence est plus élevée chez les enfants cardiopathes<sup>27, 28, 29</sup>. La crainte au sujet d'effets secondaires néfastes, des cas rapportés de morts subites, les mises en garde des industries pharmaceutiques et de la FDA contribue à cette controverse. Pour cette raison, l'American Heart Association s'est à nouveau penché sur le sujet et a émis récemment des recommandations pour le suivi cardiaque des enfants traités par des stimulants<sup>26</sup>.

## Approche clinique

Avant de prescrire des médicaments avec risque d'anomalies électrocardiographiques à un enfant il convient de prendre quelques précautions (*tableau 3*).

### Anamnèse

Une anamnèse détaillée doit être obtenue avec un accent particulier sur la survenue de syncopes, malaises, palpitations, convulsions, arythmies, malformations cardiaques, problèmes électrolytiques. L'anamnèse familiale est importante en recherchant spécifiquement la présence de surdité, d'arythmies cardiaques et de mort subite. On précisera également la prise de tout autre médicament.

### Examen clinique

L'examen clinique comportera la mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ainsi qu'un examen cardiovasculaire à la recherche de signes évocateurs d'une éventuelle malformation cardiaque.

### Electrocardiogramme

Un ECG doit être obtenu avant de débiter un traitement avec des médicaments prolongeant le QT aux doses thérapeutiques ou qui ont été rapporté comme induisant des torsades de pointes. L'ECG doit être répété pour les médicaments qui peuvent engendrer des torsades de pointes une fois le steady-state atteint. Un ECG est également nécessaire chez tous les patients présentant des facteurs de risque préalables<sup>3, 22, 23, 30</sup>.

Pour les stimulants utilisés pour le TDA/H, il est maintenant également conseillé par l'AHA de faire un ECG avant leur prescription afin d'améliorer le dépistage de facteurs pouvant être associé à la mort subite qui aurait pu échapper à l'anamnèse et à l'examen clinique. En effet de multiples études concernant le dépistage de la mort subite ont conclu que l'ECG augmentait significativement la détection de certaines maladies telles que le syndrome du QT long congénital, le syndrome de Wolff-Parkinson-White, le syndrome de Brugada et la cardiomyopathie hypertrophique<sup>26</sup>.

Si des anomalies sont trouvées dans une ou plusieurs de ces évaluations un conseil de cardiologie pédiatrique est recommandé (*fig 5*).

**Suivi**

Lors des consultations suivantes il est essentiel de voir si il y a eu l'apparition de nouveaux symptômes, prise d'autres médicaments, changements de dosage. Si nécessaire on répètera l'ECG.

**Conclusions**

De nombreux médicaments utilisés en pédiatrie et particulièrement les médicaments psychotropes ont des effets cardiovasculaires potentiellement sérieux. Avant toute introduction de tels médicaments une analyse

des risques d'allongement du QT doit être effectuée, la combinaison de médicaments évitée et un suivi par ECG effectué selon les médicaments prescrits. Dans la mesure du possible on relèguera de tels médicaments à un deuxième ou troisième choix. Les patients, les familles et les médecins prescrivant ces médicaments doivent connaître les risques potentiels et les mesures à prendre pour les minimiser.

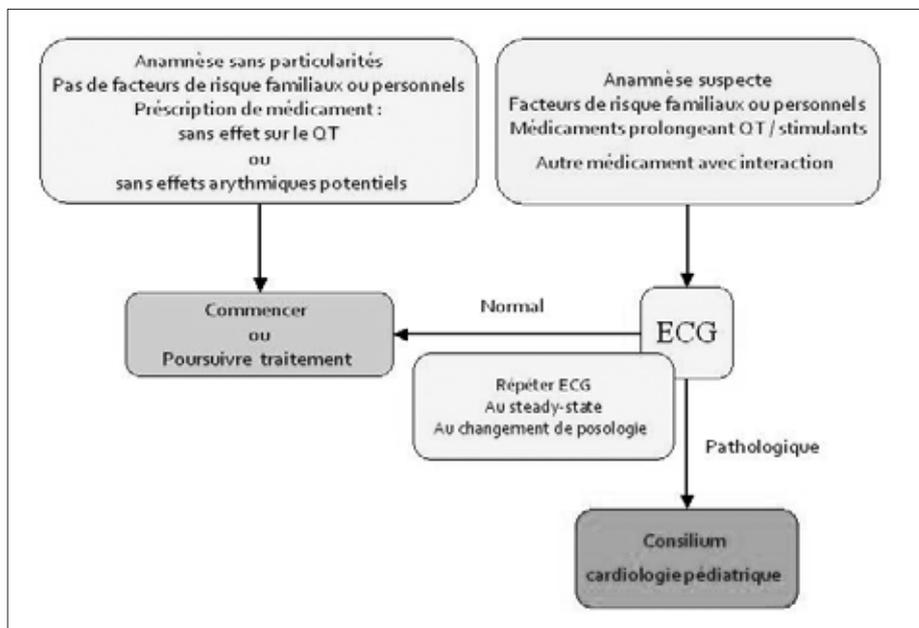


Figure 5: Algorithme pour la prescription de médicaments psychotropes en pédiatrie.

Anamnèse personnelle	Malaises, syncope surtout à l'effort Convulsions Douleurs thoraciques, dyspnée à l'effort Diminution de la tolérance à l'effort Palpitations, arythmies Anamnèse d'hypertension artérielle Anamnèse de souffle cardiaque Episode viral avec douleurs thoraciques ou palpitations Médicaments actuels Autres suppléments
Anamnèse familiale	Mort subite ou inexplicable chez un jeune Mort subite ou infarctus < 35 ans Mort subite à l'effort Arythmies cardiaques Cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, dysplasie ventriculaire droite Syndrome du QT long, du QT court, Brugada Syndrome de Wolff-Parkinson-White Syncope nécessitant réanimation Syndrome de Marfan
Examen clinique	Souffle cardiaque anormal HTA Arythmie Phénotype de Marfan
ECG	Recherche d'anomalies

Tableau 3: Approche clinique des patients recevant des médicaments psychotropes

**Références**

- McNichols F. Prescribing practices of child psychiatrists in the UK. *Child Care Health Dev.* 2001; 27: 497-508.
- Gutgesell H, Atkins D, Barst R, Buck M, Frankin W, Humes R, Ringel R, Shaddy R, Taubert KA. Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs: a statement for healthcare professionals from the Committee on Congenital Heart Defects, Council on cardiovascular disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 979-982.
- Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SG, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215-20.
- Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channel and cardiac arrhythmia. *Nature* 2006; 440: 463-469.
- Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: regulatory perspectives and drug development. *Ann Med* 2004; 36 ( suppl I): 47-52.
- Goldenberg I, Moss A, Zareba W. QT-interval: how to measure it and what is normal. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2006; 17: 333-336.
- Ahnve S. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of the Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 109: 568-574.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782-784.
- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointe and sudden death. *Drugs* 2002; 1649-1671
- Abi Gerges N, Philip K, Pollard C, Wakefield I, Hammond TG, Valentin JP. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsade de pointe. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 139-151.
- Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsades de pointes due to non-cardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine* 2003; 82:282-290
- Hoehns JD, Fouts MM, Kelly MW, Tu KB. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 862-866.
- Shah RR. Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes? *J Electrocardiol* 2005; 38: 10-18.
- Velebit V, Podrid P, Lowen B, Cohen BH, Grayboys TB. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1982; 65: 886-94.
- Hekkala Am, Swan H, Väänänen H, Viitasalo M, Toivonen L. The effect of antihistamine cetirizine on ventricular repolarisation in congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2007; 18: 691-695.
- Milberg P, Eckhardt L, Bruns HJ, Biertz J, Ramtin S, Reinsch N et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolonga-

- tion: fast Phase 3 repolarization prevents early afterdepolarisation and torsade de pointe. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 218–225.
- 17) Sticherling C, Schaer BA, Amman P, Maeder M, Osswald S. Methadone induced torsade de pointes tachycardias. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 282–285.
  - 18) Bonati M, Clavenna A. The epidemiology of psychotropic drug use in children and adolescents. *Int Rev Psychiatr* 2005; 17: 181–188.
  - 19) Efron D, Hiscock H, Sewell JR, Cranswick NE, Vance AL, Tyl Y, Luk ES. Prescribing psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics* 2003; 111: 372–375.
  - 20) McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG et al. Risperidon in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347: 314–321.
  - 21) Hoehns JD, Stanford RH, Geraets Dr, Skelly KS, Lee HC, Gaul BL. Torsades de pointes associated with chlorpromazine: case report and review of associated ventricular arrhythmias. *Pharmacotherapy* 2001; 35: 862–866.
  - 22) Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QT measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(6): 642–650.
  - 23) McNally P, McNicholas F, Oslizlok P. The QT interval and psychotropic medications in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 33–47.
  - 24) Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006; 354: 1445–1448.
  - 25) Donner R, Michaels MA, Ambrosini PJ. Cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in the treatment of school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 706–712.
  - 26) Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, Webb CL. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs. A scientific statement from the American Heart Association council on Cardiovascular Disease in the young congenital heart defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008; 117: 2407–2423.
  - 27) Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR, Wernovsky G. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2000; 105: 1082–1089.
  - 28) Kirschbom PM, Flynn Tb, Clancy RR, Ittenbach RF, Hartmann DM, Paridon SM et al. Late neurodevelopmental outcome after repair of total anomalous pulmonary venous connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1091–1097.
  - 29) Gothelf D, Gruber R, Presburger G, Dotan I, Brand-Gothelf A, Burg M et al. Methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with velocardiofacial syndrome: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1163–1169.
  - 30) Francis PD. Effects of psychotropic medications on the pediatric electrocardiogram and recommendations for monitoring. *Current Opinion in Pediatrics* 2002; 14: 224–230.

### Correspondance

Dr. Nicole Sekarski, PD et MER  
 Cardiologie pédiatrique  
 CHUV  
 1011 Lausanne  
[Nicole.Sekarski@chuv.ch](mailto:Nicole.Sekarski@chuv.ch)