

**Conséquences cardiaques associées aux médicaments prescrits dans le cadre du Covid-19 et susceptibles de prolonger l'intervalle QTc (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir) : Prolongation de la durée de l'intervalle QTc, et troubles du rythme et de la conduction cardiaques**

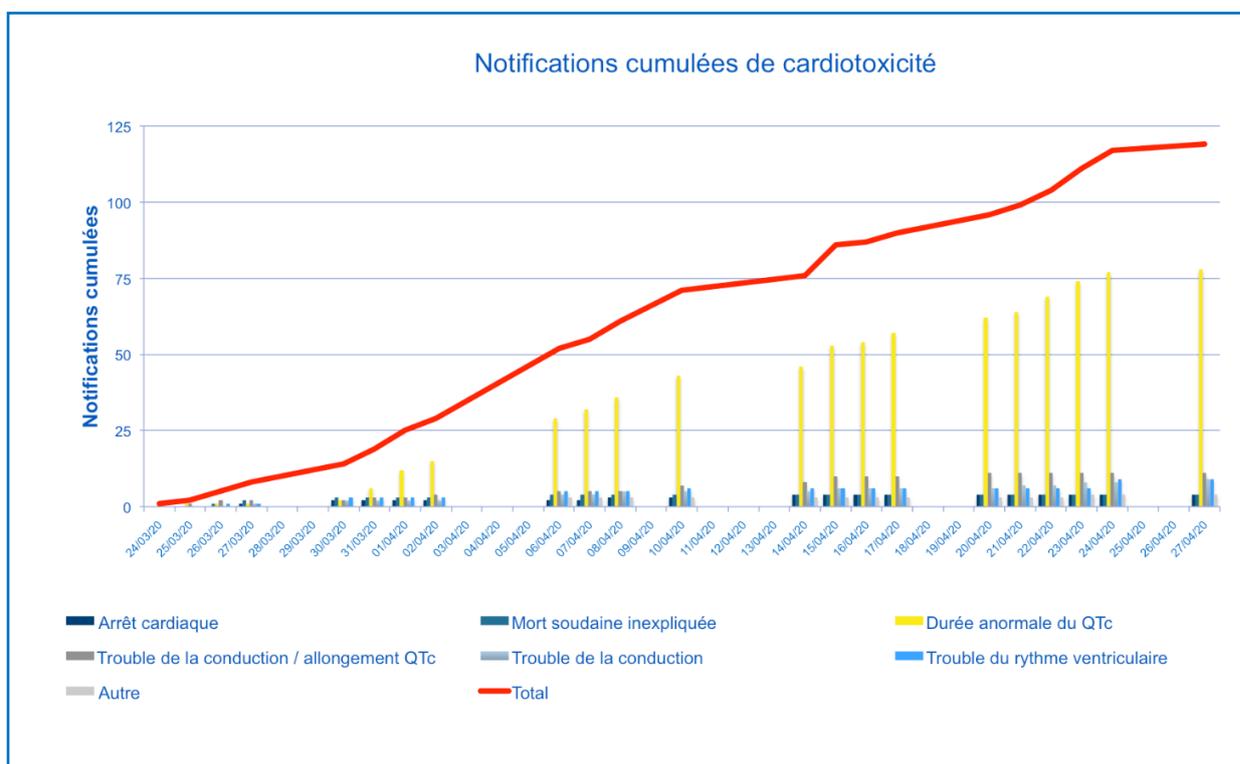
**EXPERTISE**

L'enquête a débuté le 27 mars 2020 à 17h.

Nous avons choisi de rassembler les effets indésirables cardiaques en trois catégories, qui correspondent aux préoccupations principales de l'ANSM et des CRPV dans ce domaine, à savoir la survenue :

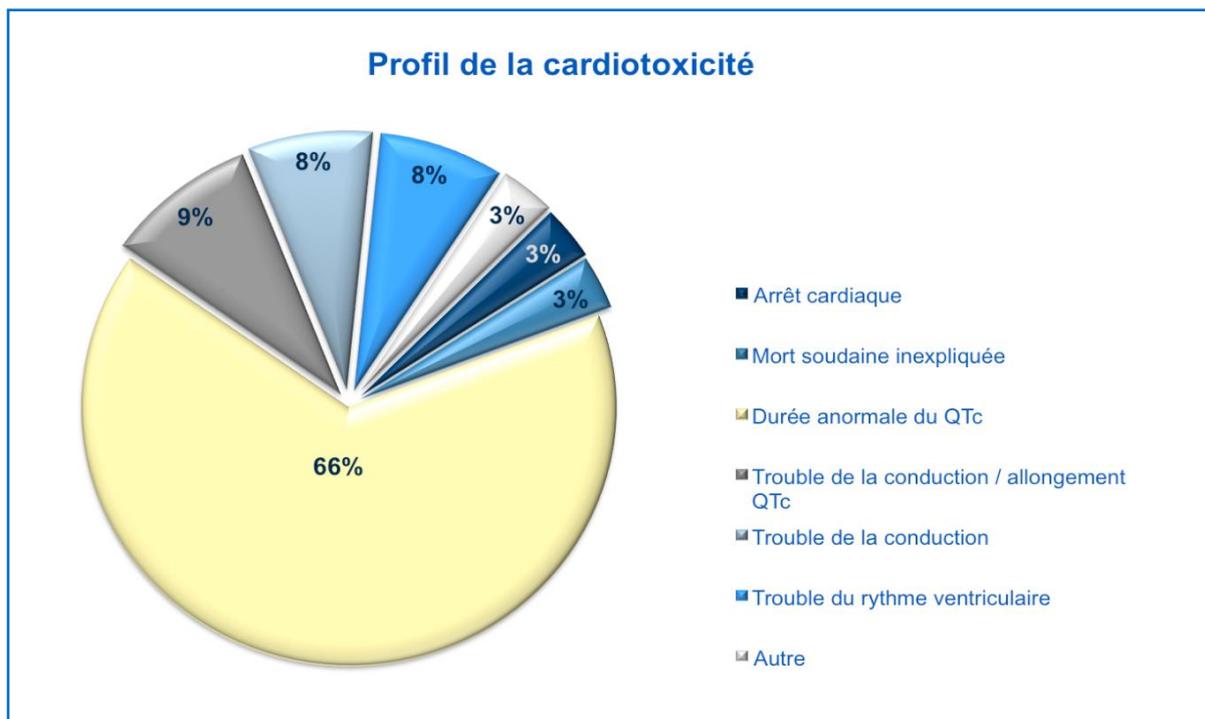
- De mort soudaine ou inexplicée
- D'arrêts cardiaques ayant bénéficié ou non d'un choc électrique externe
- De troubles du rythme ventriculaire électrocardiographiques et/ou de symptomatologie évocatrice et/ou de troubles de la conduction
- De durée anormalement prolongée de l'intervalle QTc (grave si QTc  $\geq$  500 ms) ou de prolongation anormale (Delta QTc  $\geq$  60ms)
- De troubles cardiaques n'entrant pas dans les catégories ci-dessus.

Certains cas de troubles de la conduction sont associés à une prolongation de l'intervalle QTc. Ils ne sont comptés qu'une fois dans le décompte total mais peuvent apparaître dans les deux sous-chapitres correspondants.



Cent vingt (120) cas de toxicité cardiaque nous ont été signalés sur une période de 32 jours, depuis le 27 mars 2020, associés au traitement du COVID-19. La majorité des cas (> 80%) sont relatifs à l'hydroxychloroquine, seule ou associée à l'azithromycine. Les cas notifiés comprennent 4 morts soudaines ou inexplicées, 4 arrêts cardiaques, 28 troubles du rythme ou de la conduction, 90 prolongations de l'intervalle QTc, dont plus de la moitié préoccupants et 5 troubles cardiaques divers.

En comparant le nombre de notifications de ces 32 jours, aux 92 notifications de toxicité cardiaque faites depuis 1967/1981 soit plusieurs dizaine d'années, il existe une sous-notification majeure de ces cas, passée et actuelle et la centaine de cas graves notifiée récemment pourrait représenter un nombre beaucoup plus important d'effets indésirables cardiaques dans la population traitée par l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine (et à un moindre degré, l'association lopinavir/ritonavir ou la chloroquine). En l'absence de données d'efficacité indiscutables de ces traitements dans le COVID19 à la date de ce rapport (29 avril 2020), le bénéfice/risque de ces traitements et de l'hydroxychloroquine en particulier, hors essais cliniques, est toujours considéré défavorable.



Au 28 avril 2020 à 12h00, un total de **120 cas** (92H/28F) nous a été transféré, soit une augmentation de **25%** par rapport à la semaine précédente (**24 nouveaux cas**). L'âge moyen des patients est de 64 ans.

Les traitements COVID-19 impliqués dans ces notifications auxquels cette enquête s'adresse sont **l'hydroxychloroquine (HCQ) dans 85% des cas (102 cas dont 22 cas supplémentaires)**, la **chloroquine (CQ) dans 3% des cas (3 cas, aucun nouveau)**, **l'azithromycine (AZI) dans 53% des cas (64 cas dont 14 cas supplémentaires, 60 sous HCQ, 2 associés au lopinavir/ritonavir et 1 associé à la CQ)**, et l'association fixe **lopinavir / ritonavir (lopi) 14% des cas (17 cas dont 2 supplémentaires)**.

Une automédication est à l'origine de l'effet indésirable dans 6 cas soit 5% (inchangé // précédent bilan) :

- 1 arrêt cardiaque n'ayant pas nécessité de choc électrique externe
- 3 troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de symptomatologie clinique évocatrice dans ce contexte
- 1 allongement majeur du QTc (QTc >500 ms)

A l'issue de cette semaine, nous rapportons parmi ces 120 notifications :

- **4 cas (inchangé) de mort soudaine ou inexplicée** chez 3 hommes et 1 femme d'âge moyen 74 ans et traités par HCQ (4), en association avec AZI (2) ou lévofloxacine (2), dont un cas que nous qualifions de « douteux » par l'anamnèse (autre cause vraisemblable).
- **4 cas (inchangé) d'arrêts cardiaques dont 3** ont dû avoir recours à un CEE chez 3 hommes et 1 femme d'âge moyen 50 ans et traités par HCQ (3) ou CQ (1) en association avec AZI (2).
- **28 cas de troubles du rythme ventriculaire objectivés, de symptomatologie évocatrice du fait, ou de troubles sévères de la conduction** (6 cas supplémentaires par rapport à la semaine précédente) :
  - **8 cas de troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de symptomatologie évocatrice du fait** dans ce contexte (2 nouveaux cas). Chez 7 hommes et 1 femmes d'âge moyen 65 ans : 6 sous HCQ (4/6 associés à l'AZI), 1 sous CQ (associée à la clarithromycine), 1 sous lopi.
  - **20 cas de troubles de la conduction** (2 nouveaux cas). Chez 16 hommes et 4 femmes, d'âge moyen 63 ans : **17 sous HCQ** (11/17 associés à l'AZI), **2 sous lopi et 1 CQ**.
    - 9 sans allongement de l'intervalle QTc rapporté.
    - 11 avec ↑QTc (également comptabilisés dans les cas d'↑QTc).
- **90 cas de durée ou de prolongation anormales de l'intervalle QTc** (17 cas supplémentaires par rapport au dernier rapport) chez 69 hommes 21 femmes d'âge moyen 65 ans : 77 cas sous HCQ (16 supplémentaires) ; 47 sous AZI (dont 45 associée à HCQ, soit 9 supplémentaires), 14 sous lopi (1 supplémentaire dont 2 associés à l'HCQ et 2 à l'AZI).
- 5 cas de troubles cardiaques hors catégorie ci-dessus, chez 2 hommes et 3 femmes (2 cas supplémentaires) d'âge moyen 58 ans : 1 cas d'insuffisance cardiaque chez une patiente en FA récente, 1 tachycardie jonctionnelle, 1 extrasystolie supra-ventriculaire, 1 cas de douleur thoracique et un cas de ressenti de palpitations et de malaise.

**Descriptif des cas :**

- **4 cas de mort soudaine ou inexpliquée (pas de nouveau cas)** dont un cas que nous qualifions de « douteux » chez 3 hommes et 1 femme d'âge moyen 74 ans et traités par HCQ dans les 4 cas, en association avec AZI (2) ou lévofloxacine (2). Il n'y a pas de cas en automédication surdosage rapporté. Tous ces cas sont survenus en milieu hospitalier. Trois sont vraisemblablement liés de manière causale au traitement (dont un cas avec facteurs associés) et un cas est douteux.
- **4 cas d'arrêt cardiaque** (dont 3 ont nécessité un CEE, **pas de nouveau cas**) chez 3 hommes et 1 femme d'âge moyen 50 ans et traités par HCQ (3) ou CQ (1) en association avec AZI (2). Un seul cas est rapporté en automédication de CQ et d'AZI. Il n'y a pas de cas en lien avec un surdosage rapporté. Les trois autres cas sont survenus en milieu hospitalier. Trois cas sont vraisemblablement à très vraisemblablement liés de manière causale au traitement, dont le cas d'automédication, parfois (1/4) en présence de comorbidités majeures, et un cas est vraisemblablement en lien avec le traitement.
- **28 cas de troubles du rythme ventriculaire, de symptomatologie évocatrice du fait, ou de troubles de la conduction (6 cas supplémentaires) :**
  - **8 cas de troubles du rythme ventriculaire ou de symptomatologie évocatrice du fait** dans ce contexte (2 nouveaux cas), tous d'évolution favorable. Ces troubles sont 5 épisodes de tachycardie ventriculaires dont un chez un patient sous lopi/rito, et quatre sous HCQ (dont 3 sous AZI) ; 1 cas de tachyarythmie avec chute pour lequel nous sommes toujours en attente d'information, 1 cas suspect de bradycardie associée à des extrasystoles ventriculaires et perte de connaissance, 1 cas de syncopes récidivantes. Ces cas sont rapportés chez 7 hommes et 1 femme d'âge moyen 65 ans (extrêmes 53 à 80 ans). Les traitements concernés étaient l'HCQ dans 6 cas, associée à l'AZI dans 4 cas, la CQ dans un cas avec clarithromycine et le lopi/rito dans 1 cas. Chez 3 de ces patients, une automédication est rapportée (2 avec HCQ + AZI et 1 avec la CQ). Il n'y a aucun cas de surdosage.

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est très vraisemblable, 4 cas sont vraisemblables (dont 1 avec facteur associé) et 2 sont plausibles (2 concernent une tachycardie ventriculaire dont une avec facteur associé, hypokaliémie).
  - **20 cas de troubles de la conduction** dont 9 sans allongement rapporté de l'intervalle QTc et 11 avec un allongement de l'intervalle QTc soit 4 cas supplémentaires par rapport au dernier rapport. Ces derniers cas sont également comptabilisés dans le descriptif des effets indésirables comportant un allongement de l'intervalle QTc (mais ne sont en revanche comptabilisés qu'une seule fois dans le décompte total du nombre total de cas rapportés).
    - sans allongement de l'intervalle QTc : 8 cas de bradycardie sévère (dont 1 avec hypotension) et 2 cas de BAV (1 BAV1<sup>er</sup> degré et 1 BAV2<sup>ème</sup> degré).

- associés à un allongement de l'intervalle QTc : 10 cas de bradycardie sévère (dont 3 compliqués d'un BAV et 1 d'extrasystoles ventriculaires).

Ces 20 cas concernent 16 hommes et 4 femmes, d'âge moyen 63 ans. La majorité des patients (17/20) était traitée par HCQ (11 en association à l'AZI), 2 cas par lopi et 1 cas par CQ. Il n'y a pas de cas rapporté d'automédication, mais 1 cas de surdosage en CQ.

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est très vraisemblable, 9 cas sont vraisemblables (dont 6 avec facteur(s) associé(s)), 7 cas sont plausibles (2 avec facteur(s) associé(s)) et 3 sont en cours de demande d'information.

Les 4 nouveaux cas concernent

- Un patient traité par HCQ + AZI a présenté des épisodes de bradycardie au décours d'un flutter nécessitant du diltiazem injectable ; régression des troubles après arrêt HCQ et diltiazem ; administration d'amiodarone pour le flutter. Le lien avec le traitement est douteux pour la FA, mais plausible (avec facteur associé : diltiazem) pour la bradycardie.
  - Un patient traité par lopi présentant 5 jours après le début du traitement une bradycardie avec BAV1 nécessitant l'arrêt du lopi. L'évolution est favorable. Le lien avec le traitement est vraisemblable.
  - Un patient traité par HCQ (le patient avait AZI 48h avant) qui présente 3 jours plus tard une bradycardie sans allongement de l'intervalle QTc. A noter, la présence d'une hypokaliémie. L'évolution est favorable après arrêt de HCQ. Le lien entre la bradycardie et le traitement est vraisemblable.
  - Un patient pris en charge en réanimation traité par HCQ + AZI qui a présenté 4 jours plus tard une bradycardie avec allongement de l'intervalle QTc. La normalisation du QTc est observée avec arrêt de l'HCQ. Le lien entre l'allongement du QTc, la bradycardie et le traitement est vraisemblable.
- **90 cas de durée anormale de l'intervalle QTc (17 cas supplémentaires par rapport au dernier rapport)**. Il s'agit d'allongements de l'intervalle QTc à partir de l'ECG contrôle si présent, ou de QTc anormaux chez 69 hommes et 21 femmes d'âge moyen 65 ans. Pour 77 cas (86%), les patients étaient sous HCQ (16 supplémentaires) dont 45 sous AZI (50%, 9 supplémentaires), 14 sous lopi/rito (16%, 1 supplémentaire) dont 2 associés à l'HCQ et 2 à AZI. Un patient était sous l'association HCQ + darunavir/ritonavir et un autre sous lopi + érythromycine. Dans 28 cas, la prise concomitante d'autres traitements susceptibles d'allonger l'intervalle QTc est rapportée (dont spiramycine, escitalopram, levofloxacine, clarithromycine, neuroleptiques, antiarythmiques).

Onze de ces cas présentent concomitamment des troubles du rythme ou de la conduction associés (mentionnés et détaillés précédemment), les 79 autres cas sont asymptomatiques.

Un seul cas concerne une automédication par HCQ + AZI et 20 cas déclarés en situation de surdosage : lopi dans 7 cas (avec les réserves dues aux normales de laboratoires), HCQ dans 13 cas (1 avec lopi et 7 avec AZI) et CQ dans 1 cas.

Quand l'évolution est rapportée, elle est favorable, après arrêt des traitements. Un « cluster » de cas d'allongement de l'intervalle QTc sous lopi est à noter, où des surdosages ponctuels ont été réalisés.

Concernant les valeurs de QTc rapportées, sont considérés comme graves les allongements du QTc  $\geq 60$  ms par rapport au contrôle et les QTc dont la valeur  $\geq 500$  ms. Ils composent 64% (58/90) des cas d'allongement de QTc.

- 48 cas comportent un QTc  $\geq 500$  ms dont 40 avec HCQ (24/40 associés à AZI), 1 avec CQ, 8 avec lopi (1 associé à HCQ) et 1 dernier cas avec l'association darunavir /ritonavir + HCQ
- 10 cas présentent un delta QTc  $\geq 60$  ms dont 5 cas avec HCQ + AZI, 4 cas avec HCQ et 1 cas avec AZI seule
- 15 cas pour lesquels la gravité ne peut être évaluée (absence de valeur précisée, que ce soit QTc et/ou delta QTc)

#### Analyses des ECG et remesures des QTc :

- Parmi les 48 QTc déclarés  $\geq 500$  ms, 11 (23%) ont été mesurés à nouveau par nos soins inférieurs à cette limite ( $< 500$  ms) ; 2 d'entre eux ont toutefois un delta QTc  $\geq 60$  ms
- Parmi les 35 QTc déclarés  $< 500$  ms, 3 (9%) ont été mesurés à nouveau par nos soins  $\geq 500$  ms (dont 1 pour lequel delta QTc était déjà  $\geq 60$  ms)
- Parmi les 10 QTc déclarés  $< 500$  ms mais avec un delta QTc  $\geq 60$  ms : 2 sont mesurés  $< 60$  ms et 2 avec delta QTc  $< 60$  a été mesuré à nouveau  $\geq 60$ ms

En tenant compte de ces corrections, 51/90 cas (57%) peuvent être considérés comme graves au lieu de 64%.

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est très vraisemblable, 34 cas sont vraisemblables (dont 10 avec facteurs associés tels que bradycardie, traitements concomitants allongeant l'intervalle QTc), 39 cas sont plausibles dont 1 limite (3 avec facteur(s) associé(s)). Plusieurs sont en attente de documentation (ECG), 3 sont douteux et 14 ne permettent pas de conclure (un cas associé à une péricardite liquidienne, plusieurs cas discordants, dont 2 avec une chronologie non compatible).

- 5 cas d'autres troubles cardiaques (1 nouveau cas par rapport au précédent bilan) :

Il s'agit d'un cas d'insuffisance cardiaque dans les suites de l'introduction de HCQ chez un patient de 77 ans présentant aussi une fibrillation auriculaire traitée par amiodarone, un cas de tachycardie jonctionnelle chez un patient ayant un antécédent identique et récidivant après arrêt des traitements, un cas d'extrasystolie supraventriculaire, une douleur thoracique isolée au cours d'une automédication par HCQ + AZI et un cas de sensation d'étouffement et de malaise suivi de crises d'asthme.

Ces cas sont rapportés chez 2 hommes et 3 femmes d'âge moyen 58 ans (extrêmes 34 à 77 ans). Les traitements concernés étaient l'HCQ dans les 5 cas (avec AZI dans 2 cas). Un cas est en lien avec une automédication (HCQ + AZI), il n'y a pas de cas de surdosage.

## **HISTORIQUE DE LA DEMANDE D'EXPERTISE**

Je, soussigné Milou-Daniel DRICI, pharmacologue clinicien et cardiologue, a été saisi par l'ANSM pour évaluer les effets cardiaques notifiés en rapport avec la prise d'hydroxychloroquine et/ou d'azithromycine, ainsi que de l'association lopinavir/ritonavir dans le cadre de protocoles de soins relatif à l'infection Covid-19 ou hors protocole de soins (automédication, traitement ambulatoire) mais toujours dans le cadre de cette affection.

Les rapports sont établis à la suite d'une analyse au fil de l'eau (dans la mesure de l'obtention de réponses appropriées des centres notificateurs) des circonstances de survenue de troubles de la conduction et d'arythmies ventriculaires graves, en particulier concernant les terrains favorisants et des facteurs de risque qui peuvent être associés. La notion de causalité est donnée pour chacun des cas notifiés ainsi que la raison qui a conduit à cette causalité.

Nous disposons d'une expertise pré-clinique et clinique dans le domaine des arythmies et des morts soudaines ou inexpliquées associées aux traitements médicamenteux et c'est la raison pour laquelle l'ANSM fait appel à notre CRPV.

## **METHODOLOGIE**

1. Chaque notification adressée à un des CRPV par un patient ou un professionnel de santé nous est communiquée, avec les pièces justificatives dont il dispose.
2. Une première analyse sommaire est réalisée par un des membres du CRPV de Nice qui dispose d'une procédure opératoire standardisée pour communiquer le cas et statuer sur les éléments complémentaires importants et les informations à conforter le plus rapidement possible, afin de donner un avis sur la plausibilité de l'effet indésirable observé, et sa relation avec le traitement reçu en fonction des comorbidités présentes.
3. Un retour est fait si nécessaire auprès du centre notificateur pour recueillir ces informations complémentaires et une assertion préliminaire est réalisée dans un rapport communiqué.
4. Une finalisation de (des) l'effet(s) indésirable(s) est alors réalisée.
5. En cas d'alerte grave survenant au cours de ce travail, elle sera communiquée le plus rapidement possible auprès de l'ANSM
6. Le rapport est amené à évoluer qualitativement et quantitativement, en fonction des éléments d'anamnèse et réponses apportées aux questions demandées aux CRPV et à leurs correspondants/notificateurs éventuels, et qui pourraient enrichir un dossier.

## RATIONNEL DE L'EXPERTISE

La contraction synchronisée des cellules myocardiques dépend d'échanges ioniques (potassium, sodium, calcium) cycliques et finement régulés, qui permettent la dépolarisation puis la repolarisation cellulaire. Afin d'avoir une contraction harmonieuse de tout le myocarde, qui débute par la pointe et finit par sa base afin d'envoyer un volume de sang oxygéné dans l'organisme par la racine de l'aorte, toutes les couches de myofibrilles sont coordonnées électriquement de manière homogène. Cela est possible parce que chaque cellule excitable qui reçoit un signal électrique pour se contracter, génère à son tour un potentiel d'action transmissible de proche en proche. La forme et la durée des potentiels d'action varient de l'endocarde vers l'épicarde et de la pointe du ventricule vers la base en fonction des densités de canaux sodiques, calciques et potassiques voltage-dépendants pour ne citer que ceux-ci. Ainsi les contractions successives des différentes couches myocardiques sont parfaitement synchronisées et aboutissent à ce que le sang reflue vers la base puis soit chassé dans l'aorte. Ces potentiels d'action sont générés par des canaux voltage-dépendants, qui laissent passer des ions très sélectivement selon leur gradient électrochimique. Ainsi la kaliémie est comprise entre 3 et 5 mmol/l ce qui correspond à la concentration extracellulaire de potassium, mais l'intérieur des cellules en est très riche (> 100-150 mmol/L), ce qui fait que lorsque les canaux potassiques voltage dépendants sont ouverts, à certains potentiels de membrane, le potassium sort en masse de la cellule et perdant des charges positives, elle se repolarise. L'activation séquentielle (ces ions transitent de manière coordonnée les uns avec les autres) des canaux voltage-dépendants sodiques, calciques et potassiques va générer le potentiel d'action par les ions  $\text{Na}^+$  puis  $\text{Ca}^{++}$  qui entrent massivement (phase 0 et 2 du PA), et enfin les ions potassiques qui sortent de la cellule (phase 3 du PA). Lorsque les conductances potassiques sont bloquées, le potassium (charges positives) reste à l'intérieur de la cellule. Le PA est prolongé. Cette prolongation réactive des canaux calcico-sodiques qui entraînent des oscillations électriques de la membrane appelées « Early After Depolarizations (EADs) ». Lorsqu'elles sont d'une intensité suffisante, elle génère une extrasystole qui peut se propager par réentrée, créant une arythmie ventriculaire polymorphe appelée Torsade de Pointes.

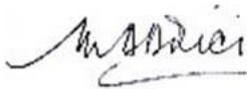
Beaucoup de médicaments bloquent les canaux potassiques et sont associés à un tel risque. Des antibiotiques (macrolides : érythromycine, clarithromycine, azithromycine), des antidépresseurs (citalopram, escitalopram..), des antihistaminiques (hydroxyzine..), des antipsychotiques (halopéridol, dompéridone, quétiapine...), des antipaludéens (chloroquine, hydroxychloroquine, halofantrine...), beaucoup de classes de médicaments ont la potentialité de bloquer les canaux potassiques et comprennent des précautions d'emploi à ce sujet dans leur RCP respectif.

L'hydroxychloroquine et ses dérivés, l'azithromycine, l'association lopinavir-ritonavir ont la propriété de bloquer les canaux potassiques voltage dépendants, ce qui a pour effet de ralentir l'étape de repolarisation cellulaire en empêchant la sortie de potassium de la cellule cardiaque (l'hydroxychloroquine bloque aussi les canaux  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , qui influencent l'inotropisme et la conduction cardiaque, et le courant  $I_f$  qui influence la fréquence cardiaque). La résultante du blocage des canaux potassiques est une prolongation du potentiel d'action (PA). Sa « traduction » sur un électrocardiogramme est un allongement de la durée de l'intervalle « QT » à l'ECG, puisque ce segment représente une dérivée électrique de la sommation de l'ensemble des potentiels

d'action ventriculaires. Lorsque les canaux potassiques sont bloqués, le QT augmente et on peut le mesurer sur l'ECG si cette augmentation est importante. Ce blocage n'est pas dangereux en lui-même, mais constitue et témoigne d'une instabilité électrique des périodes réfractaires au sein du myocarde et d'un « substrat arythmogène » dans la mesure où il s'agit d'une désorganisation de la cohérence électrique de l'activité électrique cardiaque (une conductance est bloquée de manière identique dans des cellules qui ne disposent pas toutes du même nombre de canaux potassiques, entre épicarde et endocarde, par exemple). Avec au sein de ce substrat arythmogène, si une EADs se propage sous la forme d'une extrasystole au lieu d'être « éteinte » comme c'est naturellement son devenir, elle risque de se propager de proche en proche et de créer une arythmie ventriculaire appelée Torsade de Pointes. Celle-ci est souvent spontanément résolutive au bout de quelques battements, mais elle peut parfois dégénérer en fibrillation ventriculaire et occasionner une mort subite. Dans le cadre du syndrome du Long QT congénital, ce segment « QT » est long de façon congénitale et en présence de certains facteurs de risque identifiés (sexe féminin notamment) est caractérisé par des syncopes et des morts soudaines ou inexplicables.

Ces torsades de pointes sont parfois asymptomatiques, mais elles peuvent aussi être ressenties par des signes vagues comme des palpitations ou des malaises, si elles se prolongent, des syncopes voire des morts subites ou inexplicables.

Fait à Nice le 29 avril 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. S. Ricci'.

Je n'ai pas de conflit d'intérêt à déclarer avec cette enquête, ni aucun des membres de mon équipe.