

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

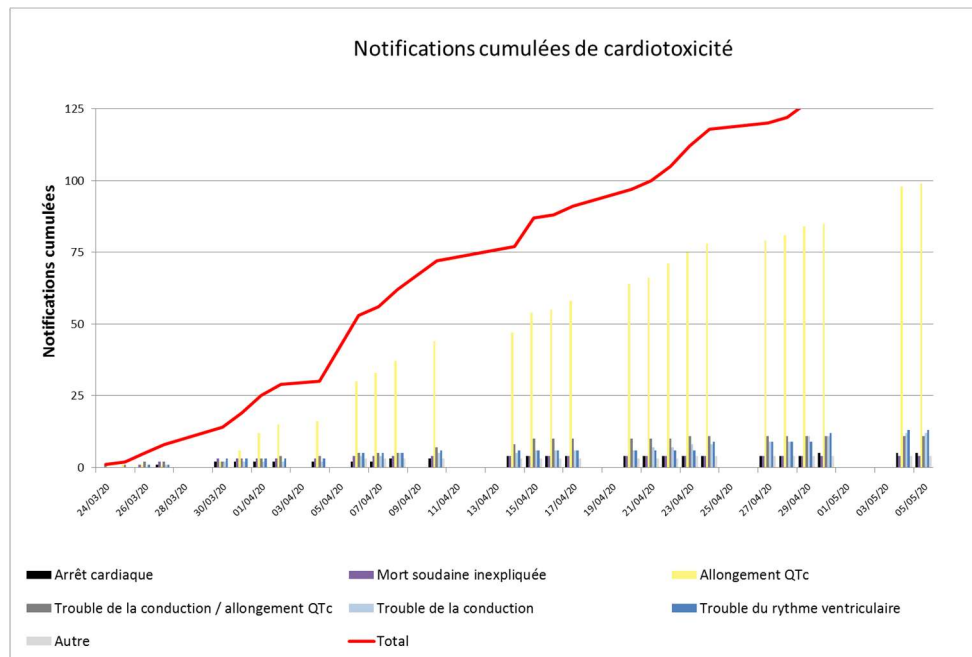
EXPERTISE

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

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

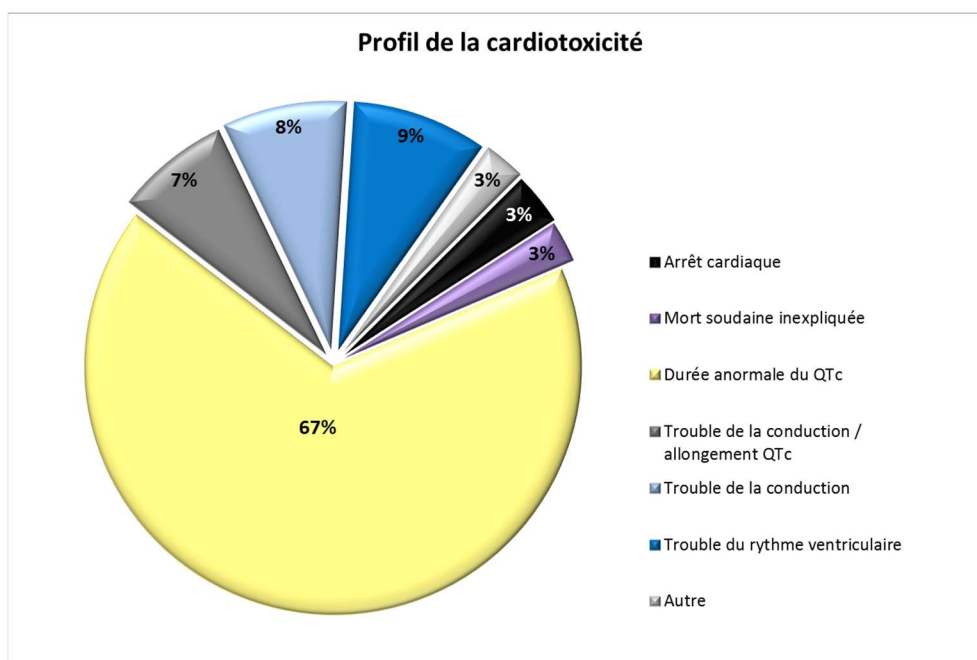
- De mort soudaine ou inexplicée
- D'arrêts cardiaques ayant bénéficié ou non d'un choc électrique externe
- De troubles du rythme ventriculaire électrocardiographiques et/ou de symptomatologie évocatrice et/ou de troubles de la conduction
- De durée anormalement prolongée de l'intervalle QTc (grave si $QTc \geq 500$ ms) ou de prolongation anormale ($\Delta QTc \geq 60$ ms)
- D'insuffisance cardiaque (nous créons ce nouveau groupe à cette occasion en raison des cas qui nous sont notifiés; pour raisons de temps imparti limité, la modification des figures correspondantes n'apparaîtra que dans le prochain rapport)
- 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 quarante-huit cas (148) cas de toxicité cardiaque nous ont été signalés sur une période de 39 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, 5 arrêts cardiaques, 35 troubles du rythme ou de la conduction, 110 prolongations de l'intervalle QTc, dont plus de la moitié préoccupants, 2 cas d'insuffisance cardiaque et 6 cas de troubles cardiaques divers.

En comparant le nombre de notifications de ces 39 jours, aux notifications de toxicité cardiaque faites depuis la création de la base nationale, il existe une sous-notification majeure de ces cas passée mais aussi actuelle et les graves notifiés récemment pourraient représenter un nombre 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 avérée de ces traitements dans le COVID19 à la date de ce rapport (5 mai 2020), le bénéfice/risque de ces traitements et de l'hydroxychloroquine en particulier, hors essais cliniques, est considéré défavorable.



Au 5 mai 2020 à 12h00, un total de **148 cas** (110H/38F, âge moyen 66 ans) nous a été transféré (**28 nouveaux cas**).

Les traitements COVID-19 impliqués dans ces notifications auxquels cette enquête s'adresse sont **l'hydroxychloroquine (HCQ) dans 88% des cas (130 cas dont 28 cas supplémentaires), l'azithromycine (AZI) dans 49% des cas (73 cas dont 9 cas supplémentaires, 70 sous HCQ, 2 associés au lopinavir/ritonavir), l'association fixe lopinavir / ritonavir (lopi) 13% des cas (19 cas dont 2 supplémentaires) et la chloroquine (CQ) dans 1% des cas (2 cas, 1 cas précédemment déclaré sous CQ était sous HCQ après vérification).**

Une automédication est à l'origine de l'effet indésirable ayant suscité la notification 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 **148** notifications :

- **4 cas (inchangé) de mort soudaine ou inexplicée** (92H/28F, âge moyen 64 ans), 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).
- **5 cas (1 cas supplémentaire) d'arrêts cardiaques** (4H/1F, âge moyen 53 ans) traités par HCQ (5) en association avec AZI (2), dont 3 ont bénéficié d'un CEE
- **35 cas de troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de troubles de la conduction** (6 cas supplémentaires par rapport à la semaine précédente), ou de symptomatologie évocatrice du fait:

- **12 cas de troubles du rythme ventriculaire objectivés ou de symptomatologie évocatrice du fait** dans ce contexte (4 nouveaux cas). (11H/1F, âge moyen 68 ans): 10 sous HCQ (6/10 associés à l'AZI), 1 sous lopi et 1 sous CQ (associée à la clarithromycine).
- **23 cas de troubles de la conduction** (3 nouveaux cas). (16H/7F, âge moyen 63 ans): **20 sous HCQ** (12/20 associés à l'AZI), **2 sous lopi et 1 sous CQ.**
 - 12 sans allongement de l'intervalle QTc rapporté.
- 11 avec allongement du QTc (également comptabilisés dans les cas d'↑QTc). **110 cas de durée ou de prolongation anormales de l'intervalle QTc** (20 cas supplémentaires par rapport au dernier rapport) (82H/28F, âge moyen 66 ans): 96 cas sous HCQ (19 supplémentaires) ; 52 sous AZI (dont 49 associée à HCQ, soit 4 supplémentaires), 15 sous lopi (1 supplémentaire dont 3 associés à l'HCQ et 2 à l'AZI).
- **2 cas d'insuffisance cardiaque**
- 6 cas de troubles cardiaques hors catégorie ci-dessus, chez 3 hommes et 3 femmes d'âge moyen 61 ans : 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 inexplicée** (92H/28F, âge moyen 64 ans) (**pas de nouveau cas**, dont un cas « douteux ») 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 de ces cas sont plausiblement liés au traitement (dont un cas avec facteurs associés).
- **5 cas d'arrêt cardiaque** (4H/1F, âge moyen 53 ans) (dont 3 ont nécessité un CEE, **1 nouveau cas**) et traités par HCQ (5) en association avec AZI (2). Un seul cas est rapporté en automédication, **initialement de CQ qui s'avère en fait être HCQ**, et d'AZI. Il n'y a pas de surdosage rapporté. Les 4 autres cas sont survenus en milieu hospitalier. **Le dernier cas est survenu chez un patient traité par HCQ et AZI qui a présenté 3 jours après le début du traitement des extrasystoles ventriculaires avec un QTc à 456ms, entraînant un arrêt de HCQ et d'AZI. Le patient présente 8 jours plus tard un arrêt cardiorespiratoire sur fibrillation ventriculaire ayant nécessité un choc électrique externe.** Trois cas sont « vraisemblablement » à « très vraisemblablement » liés de manière causale au traitement (dont le cas d'automédication), parfois en présence de comorbidités majeures et 2 cas sont plausiblement en lien avec le traitement.
- **35 cas de troubles du rythme ventriculaire, de symptomatologie évocatrice du fait, ou de troubles de la conduction** (6 cas supplémentaires) :
 - **12 cas de troubles du rythme ventriculaire ou de symptomatologie évocatrice du fait** dans ce contexte (4 nouveaux cas), tous d'évolution favorable. Ces troubles (11H/1F, âge moyen 68 ans) sont 5 épisodes de tachycardie ventriculaires dont un chez un patient sous lopi/rito, et quatre sous HCQ (dont 3 sous AZI) ; **5 cas d'extrasystoles ventriculaires chez des patients sous HCQ** (2

avec AZI également) dont 2 associées à une bradycardie et 1 également avec perte de connaissance, 1 cas de tachyrythmie avec chute, 1 cas de syncopes récidivantes. Les traitements concernés sont l'HCQ dans 10 cas, associée à l'AZI dans 6 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 surdosage.

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est « très vraisemblable », 5 cas sont « vraisemblables » (dont 1 avec facteur associé) et 6 sont « plausibles » (2 avec facteur associé, hypokaliémie, traitement par ivabradine).

- **23 cas de troubles de la conduction (16H/7F, âge moyen 63 ans)** dont 12 sans allongement rapporté du QTc et 11 avec un allongement du QTc (soit 3 cas supplémentaires par rapport au dernier rapport). Ces 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), 3 cas de bloc de branche (droit dans 2 cas et gauche dans 1 cas) et 3 cas de BAV (2 BAV1^{er} degré et 1 BAV2^{ème} 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).

La majorité des patients (20/23) était traitée par HCQ (12 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.

Les 3 nouveaux cas concernent un patient avec un bloc de branche droit incomplet avec BAV identifiés avant mise sous HCQ + lopi ayant présenté un bloc de branche droit complet, un patient ayant présenté un bloc de branche droit puis une tachycardie jonctionnelle après l'instauration de HCQ + AZI et un patient ayant présenté un bloc de branche gauche 3 jours après la mise sous HCQ.

Concernant notre évaluation du lien de causalité avec les traitements, 1 cas est très vraisemblable, 10 cas sont vraisemblables (dont 5 avec facteur(s) associé(s)), 7 cas sont plausibles (2 avec facteur(s) associé(s)), 2 sont douteux et 3 sont en cours d'évaluation.

- **110 cas de durée anormale de l'intervalle QTc (82H/28F, âge moyen 66 ans) (20 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. Pour 95 cas (86%), les patients étaient sous HCQ (18 supplémentaires) dont 49 sous AZI (45%, 4 supplémentaires), 15 sous lopi/rito (10%, 1 supplémentaire) dont 3 associés à l'HCQ et 2 à AZI. Un patient était sous l'association HCQ + darunavir/ritonavir et un autre sous lopi + érythromycine. Dans 39 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 99 autres cas sont asymptomatiques.

Un seul cas concerne une automédication par HCQ + AZI et 21 cas déclarés en situation de surdosage : lopi dans 7 cas (avec les réserves dues aux normales de laboratoires), HCQ dans 14 cas (1 avec lopi et 8 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 ≥ 60 ms par rapport au contrôle et les QTc dont la valeur ≥ 500 ms. Ils composent 64% (70/110) des cas d'allongement de QTc.

- 58 cas comportent un QTc ≥ 500 ms dont 49 avec HCQ (26/49 associés à AZI), 1 avec CQ, 10 avec lopi (3 associés à HCQ), 1 avec AZI seule et 1 dernier cas avec l'association darunavir /ritonavir + HCQ
- 12 cas présentent un delta QTc ≥ 60 ms dont 5 cas avec HCQ + AZI, 6 cas avec HCQ et 1 cas avec AZI seule
- 19 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 58 QTc déclarés ≥ 500 ms, 12 (21%) ont été mesurés à nouveau par nos soins inférieurs à cette limite (< 500 ms) ; 2 d'entre eux ont toutefois un delta QTc ≥ 60 ms
- Parmi les 44 QTc déclarés < 500 ms, 3 (7%) ont été mesurés à nouveau par nos soins ≥ 500 ms (dont 1 pour lequel delta QTc était déjà ≥ 60 ms)
- Parmi les 12 QTc déclarés < 500 ms mais avec un delta QTc ≥ 60 ms : 2 sont mesurés < 60 ms et 4 avec delta QTc < 60 a été mesuré à nouveau ≥ 60 ms

En tenant compte de ces corrections, 62/110 cas (56%) 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), 55 cas sont plausibles dont 1 limite (3 avec facteur(s) associé(s)). Plusieurs sont en attente de documentation (ECG), 7 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).

- 2 cas d'insuffisance cardiaque (1 nouveau cas) rapportés dans les suites de l'introduction de HCQ chez un patient de 77 ans présentant aussi une fibrillation auriculaire traitée par amiodarone et d'un nouveau cas

chez un patient de 77 ans traité par HCQ depuis 3 jours et ayant nécessité la mise sous furosemide. Le patient a par la suite présenté également un QTc allongé entraînant l'arrêt de HCQ.

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

Il s'agit de **2 cas d'insuffisance cardiaque (déjà décrit dans le paragraphe ci-dessus)**, 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 3 hommes et 3 femmes d'âge moyen 61 ans. Les traitements concernés étaient l'HCQ dans les **6 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 Na^+ puis 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.

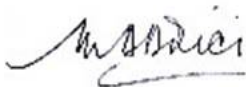
Beaucoup de médicaments bloquent les canaux potassiques et sont associés à un tel risque. Des antibiotiques (macrolides : érythromycine, clarithromycine, azithromycine), des antidépresseurs (citalopram, escitalopram..), des antihistaminiques (hydroxyzine..), des antipsychotiques (halopéridol, dompéridone, 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 Na⁺, 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 épicaarde 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 05 mai 2020



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