

Propositions de la SFC et des représentants du groupe de rythmologie, 13/04/2020

## Préconisations cardiologiques lors de l'utilisation d'un traitement pouvant entraîner des troubles conductifs ou un allongement de l'intervalle QT dans le COVID-19

Le risque vital lié à la pandémie Covid-19 est particulièrement lié à ses complications pulmonaires et au risque d'hypoxie réfractaire. Toutefois, des arythmies (sans précision) ont été identifiées chez 16 % des patients hospitalisés et 44% des patients en soins intensifs(1). Des altérations cardiaques structurales ou inflammatoires ont également été rapportées (2,3)avec jusqu'à 23% d'insuffisance cardiaque dans certaines séries hospitalières (4).

De nombreuses thérapeutiques sont en cours d'évaluation clinique (au 08/04/2020), certaines pouvant éventuellement favoriser l'allongement de l'intervalle QT (chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir et d'autres). La durée d'utilisation courte des traitements (5-10 jours) dans le COVID réduit le risque d'accumulation médicamenteuse et la période du risque rythmique. Toutefois, au gré des études, il conviendra de toujours bien évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la mise en route des différents traitements. Le but de cette note n'est pas de passer en revue tous les traitements qui pourraient devenir obsolètes très rapidement en fonction des essais cliniques en cours ou des nouvelles molécules qui pourraient apparaître. Notre volonté est de minimiser d'éventuels risques rythmiques lorsque des traitements pouvant avoir un retentissement sur l'électrophysiologie cardiaque sont utilisés.

### Etat des lieux

Pour information, le nombre d'évènements rythmiques identifiés dans les bases de pharmacovigilance avec les molécules testées en mars 2020 est rapporté dans le tableau 1. Pour interpréter ces résultats il faut garder en tête que le nombre de prescription n'est pas le même pour tous les traitements, par exemple l'hydroxychloroquine ainsi que l'azithromycine ont été très largement prescrites (centaines de millions de personnes) et depuis très longtemps (plus de 50 ans pour l'hydroxychloroquine) dans d'autres indications. Dans le travail actuel de l'IHU du Pr Raoult (5), les patients candidats à un traitement par hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine ont un ECG avant traitement et un à J2 tandis le traitement n'est pas prescrit en cas de QTc >500ms. Les autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT sont interrompus. Nos confrères cardiologues(6) ont colligé les ECG de 502 patients ambulatoires ou hospitalisés en médecine. Chez 2,3% l'interrogatoire et l'ECG, ont contre-indiqué le traitement. Chez les 413 patients avec ECG avant traitement par hydroxychloroquine et azithromycine et à J2, l'augmentation moyenne du QT était minime. Neuf patients ont eu une prolongation du QTc>60 ms mais aucun évènement cardiaque n'a été noté. Chez 84 patients hospitalisés atteints de COVID-19 dont certains en réanimation(7), l'association hydroxychloroquine/azithromycine a entraîné un allongement du QTc >500ms chez 11% avec comme facteur prédictif majeur la survenue d'une insuffisance rénale aigue. Aucun évènement rythmique péjoratif n'a été rapporté dans ces séries préliminaires. Par ailleurs, l'ANSM a publié un point d'information incitant à une surveillance renforcée des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 : [Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information](#)



**Tableau 1 : Nombre de cas de torsades de pointes et mort subite rapporté dans les bases de pharmacovigilance Vigibase (130 pays) et FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System). Pas de données pour le remdesivir ni le favipiravir**

		Hydroxychloroquine	Lopinovir / ritonavir	Imatimib	Azithromycine
Torsades de pointe/ Arythmie ventriculaire grave	Vigibase	62	Pas de donnée sur les torsades de pointe mais 26 allongements du QT rapportés	Pas de donnée récupérée	146
	Base FAERS	222	27	Pas de donnée sur les torsades de pointe mais 122 allongements du QT rapportés	396
Arrêt cardiaque / Mort subite	Vigibase	81	26	54	27
	Base FAERS	105	48	151	251

## Surveillance cardiologique en vue de l'introduction d'un traitement pouvant allonger l'intervalle QT

Les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT prescrits en dehors d'une indication cardiologique ne nécessitent pas dans leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) la réalisation d'un ECG. De plus, l'allongement du QT et surtout le risque de torsades de pointe sont souvent liés à leur association avec d'autres facteurs repris dans le tableau 2

**Tableau 2 : Facteurs pouvant influencer le risque rythmique**

<b>Modifiables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la co-prescription d'un autre médicament allongeant l'intervalle QT ; leur nombre est considérable, incluant souvent des médicaments considérés anodins (indiqués dans la fiche VIDAL ou sur le site <a href="http://crediblemeds.org">crediblemeds.org</a> )</li> <li>- la présence d'une hypokaliémie &lt;3,5 mmol/l</li> <li>- bradycardie &lt;50bpm</li> <li>- hypocalcémie &lt;90 mg/L (2,2 mmol/L)</li> </ul>
<b>Non modifiables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- syndrome du QT long congénital</li> <li>- le sexe féminin et l'âge &gt; 65 ans</li> <li>- un QTc de base (constitutionnel) &gt;460 ms avant traitement</li> <li>- atteinte cardiaque (ischémie ou insuffisance cardiaque), rénale ou hépatique</li> <li>- sepsis</li> </ul>
<b>Liés au COVID</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possible atteinte cardiaque</li> <li>- Possible arythmie</li> <li>- Possible hypokaliémie</li> <li>- Possible insuffisance rénale (risque de surdosage)</li> <li>- A l'inverse la durée d'utilisation courte des traitements (5-10 jours) dans le COVID réduit le risque d'accumulation médicamenteuse et la période du risque rythmique.</li> </ul>

Dès lors, nous proposons une prise en charge différenciée ([Figure 1](#) et [2](#)) en fonction d'éléments cliniques, biologiques (Kaliémie, créatinémie au minimum) et de la gravité des patients (ambulatoire ou hospitalisé). Pour les patients ambulatoires de moins de 65 ans sans comorbidité cardiaque, hépatique/digestive, rénale majeure et en l'absence d'autre médicament allongeant l'intervalle QT, il ne nous paraît pas obligatoire de réaliser un électrocardiogramme (Tableau 3) mais si celui-ci est facilement réalisable (médecin généraliste équipé d'un appareil) il peut être fait. En cas de prescription d'une bithérapie incluant 2 médicaments pouvant allonger l'intervalle QT alors un ECG avant traitement nous apparaît indispensable.

La fréquence et le mode de surveillance ECG après mise en route du traitement dépendra du contexte : ambulatoire ([figure 1](#)), hospitalisation en médecine ([Figure 2](#)) ou en soins intensifs/réanimation où l'ECG est systématique à l'admission de même que la surveillance télémétrique continue et les ECG (éventuellement reconstruit à partir de la télémétrie).

Nous avons retenu comme valeur normale un QTc < 460 ms car cela représente 98% ou le 99<sup>e</sup> percentile des populations normales étudiées ([8,9](#)) et ≥500 ms pour valeur devant faire éviter la prescription de médicament pouvant allonger l'intervalle QT car le risque rythmique se majore très nettement à partir de cette valeur. En cas de QTc>500ms, si le traitement est jugé vital, la surveillance télémétrique continue, l'avis d'un cardiologue spécialisé, l'éviction de tout autre médicament non indispensable allongeant



l'intervalle QT et le maintien d'une kaliémie > 4 mmol/l nous apparaît indispensable. Il convient alors de réévaluer le rapport bénéfice/risque.

Chez les patients qui ont un QTc de base > 460 ms, un électrocardiogramme à J2/J3 ou éventuellement un ECG ambulatoire (systèmes avec télétransmission qui ont récemment reçu l'accord de la FDA dans cette indication) doivent être réalisés avec mesure de la durée du QTc. Un QTc > 500 ms, un allongement du QTc de plus de 60 ms ou la survenue d'arythmie ventriculaire doit faire arrêter le traitement en ambulatoire, demander un avis cardiologique et entraîner une surveillance télémétrique urgente en milieu spécialisé si le traitement doit être continué car jugé vital.

Il est crucial de signaler tout effet indésirable sur le site : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

**Tableau 3 : Eléments nécessitant de faire un ECG avant prescription d'un médicament pouvant allonger l'intervalle QT dans le cadre du COVID**

Critères	Oui/non
Age > 65 ans	
Antécédent familial de mort subite sans évaluation cardiologique	
Syndrome du QT long congénital	
Pathologie cardiaque	
Clairance créatinine < 50 ml/min	
Atteinte hépatique sévère	
Autre médicament allongeant l'intervalle QT	
Troubles digestifs (diarrhées profuses, vomissements important)	
Symptôme cardiaque	
Arythmie ou bradycardie < 50 bpm à la prise de pouls	
Patient hospitalisé	
Kaliémie < 4 mmol/l	
Si oui à un de ces critères, faire un ECG	

### Mesure du QT corrigé

La mesure de l'intervalle QT n'est pas toujours facile (10). Lorsque les ondes T sont bien voltées, les mesures automatiques par les appareils ECG sont généralement fiables. Pour mesurer manuellement le QT, la méthode de la tangente permet une mesure fiable (Figure 3) du QT (11). Il doit être mesuré en D2 ou V5. Il convient ensuite de corriger la valeur du QT en fonction de la fréquence cardiaque (RR précédent) en utilisant soit la formule de Bazett si fréquence cardiaque < 90 bpm soit Fridericia au-delà (disponible sur internet <https://www.qtcalculator.org> ou au travers d'applications). S'il y a une extrasystole sur le tracé, l'allongement important du QT post-extrasystolique ou post pause est un élément en faveur du risque rythmique (12,13) (Figure 4).



Chez les patients avec un QRS >120 ms (bloc de branche ou QRS électro-entraîné), la valeur du QTc doit être adaptée. Il est proposé de garder les valeurs de 460 et 500 ms mais de modifier le QTc en fonction de la durée du QRS selon la formule QTc à prendre en compte = QTc –durée du QRS+90ms(14).

En cas de doute, d'ondes T plates dans toutes les dérivations ou d'ESV, il faut avoir recours à la télé-expertise par exemple en prenant avis auprès de centres régionaux ayant une expertise dans le domaine (prise en charge des patients avec syndrome du QT long congénital). On encourage ces centres à faciliter ce recours, par exemple, avec une adresse mail dédiée qui pourrait être répertoriée sur le site des ARS des régions dont ils dépendent.

## Références

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;
2. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020;
3. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;**395**:1054-1062.
5. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honore S, Colson P, Chabriere E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;:105949.
6. Maille B, Hourdain J, Franceschi F, Koutbi-Franceschi L, Martinez E, Zabern M, Rességuier N, Parola P, Lagier J, Million M, Cortaredona S, Eldin C, Brouqui P, Raoult D, Deharo J. Cardiac Rhythm Safety of Hydroxychloroquine-Azithromycin for Covid-19. *In Review* 2020;
7. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhैया C, Aizer A, Holmes D, Bernstein S, Spinelli M, Park DS, Chinitz LA, Jankelson L. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *BMJ* 2020;In review
8. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol* 2007;**40**:228-234.



9. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, Sinner MF, Hofman N, El Kadi S, Schoenmaker MHA, Slaghekke HMJ, de Jong JSSG, Clur SB, Blom NA, Kaab S, Wilde AAM, Postema PG. Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation* 2018;**138**:2345-2358.
10. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodriguez Chavez L, Iturralde Torres P, Cruz FFE, Centurion OA, Fujiki A, Maury P, Chen X, Krahn AD, Roithinger F, Zhang L, Vincent GM, Zeltser D. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005;**2**:569-574.
11. Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm* 2008;**5**:1015-1018.
12. Haissaguerre M, Lemetayer P, Montserrat P, Massiere JP, Warin JF. Post-extrasystolic long QT: evaluation and significance. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1991;**40**:15-22.
13. Viskin S, Alla SR, Barron HV, Heller K, Saxon L, Kitzis I, Hare GF, Wong MJ, Lesh MD, Scheinman MM. Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:1262-1268.
14. Yankelson L, Hochstadt A, Sadeh B, Pick B, Finkelstein A, Rosso R, Viskin S. New formula for defining "normal" and "prolonged" QT in patients with bundle branch block. *J Electrocardiol* 2018;**51**:481-486.



## Figures

Figure 1 : Préconisation cardiologique dans le cadre de la prescription d'un médicament pouvant allonger l'intervalle QT chez un patient ambulatoire avec COVID-19

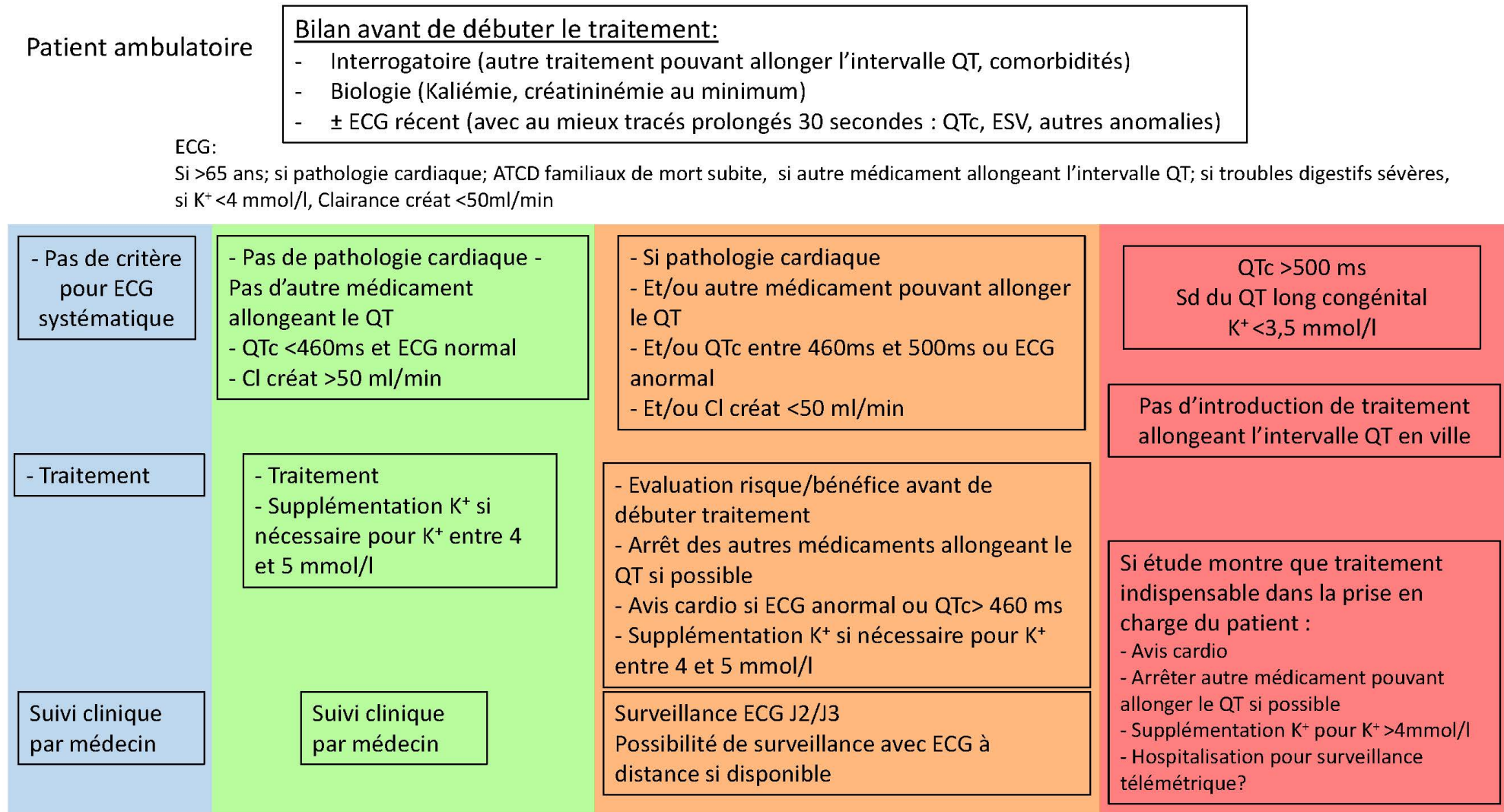


Figure 2 : Préconisation cardiologique dans le cadre de la prescription d'un médicament pouvant allonger l'intervalle QT chez un patient hospitalisé avec COVID-19

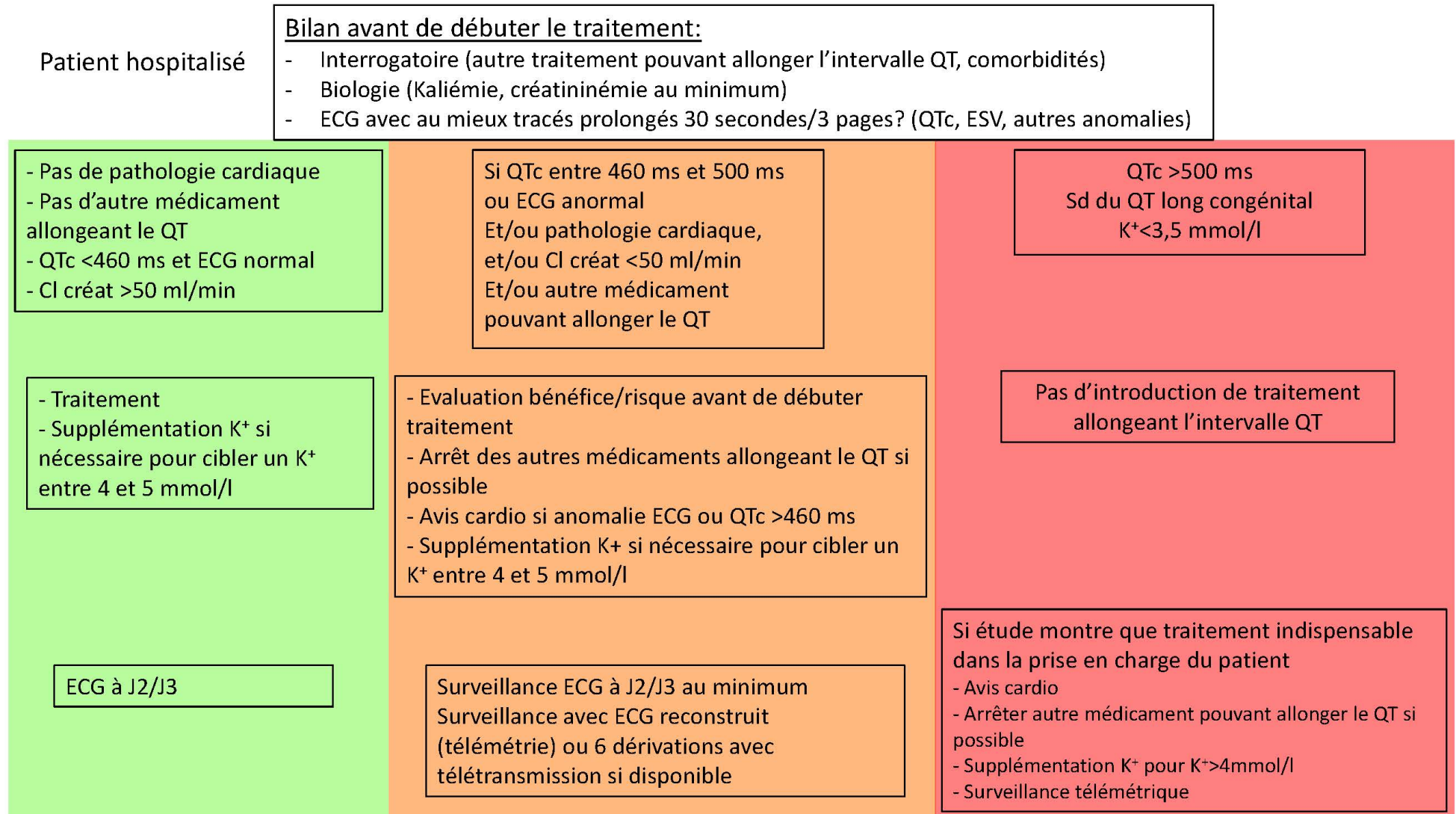




Figure 3 : Méthode de la tangente pour mesurer l'intervalle QT

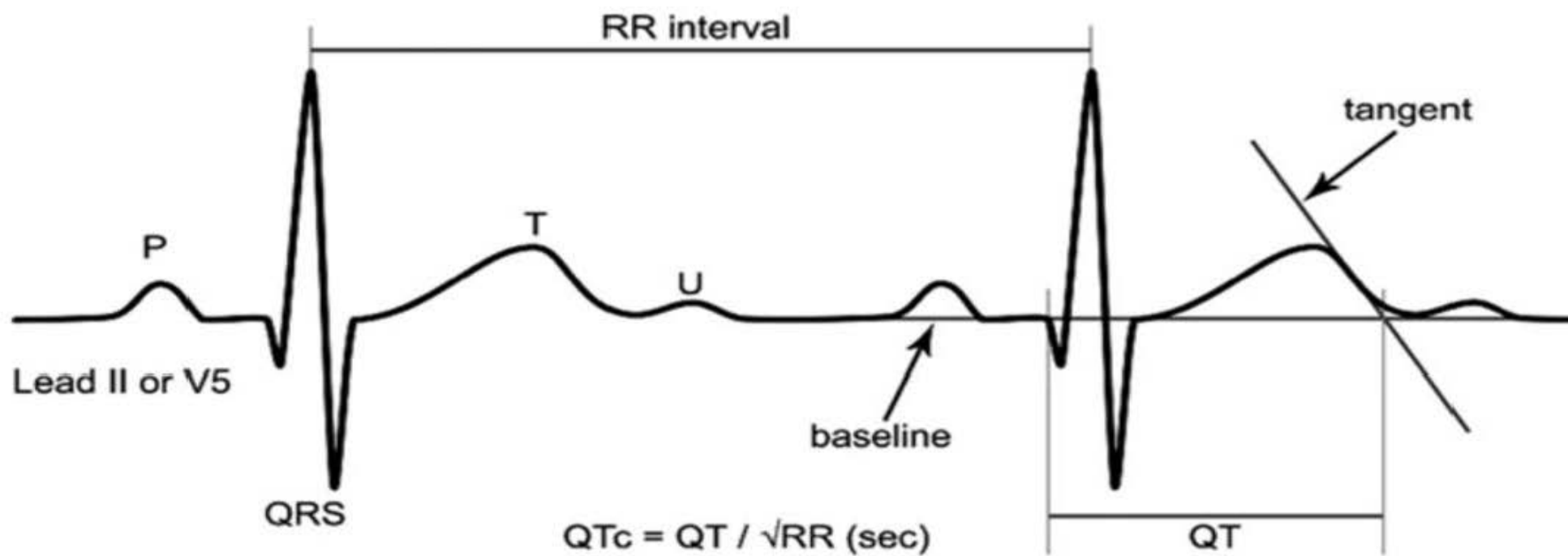
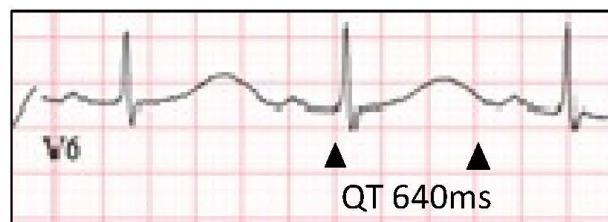
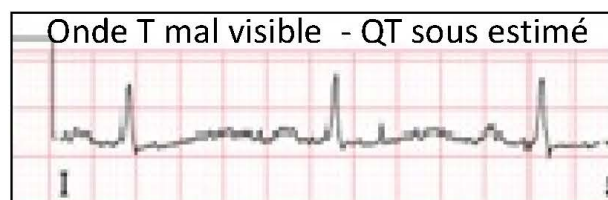


Figure 4 : Différents aspects d'allongement médicamenteux de l'intervalle QT avant la survenue de torsades de pointe

Choisir une piste ECG donnant une onde T ample pour l'appréciation du QT (typiquement D2 ou V5)



Allongement important du QT post pause

