

## Protocole de Surveillance de la prescription du traitement Hydroxy chloroquine /Azithromycine dans le cadre de la lutte contre le COVID-19.

### Service de Cardiologie Rythmologie A1

**Auteurs** : Dr Bouasria K, Pr Ait Messaouden MS, Dr Kassoul O, Pr Benkouar R  
Pr Bouhouita Y

Alger le 06 Avril 2020

#### Texte Long :

L'émergence d'un nouveau virus de la famille des beta coronaviridae en décembre 2019 dans la province de Wuhan en Chine nommé SARS – COV2, a amène l'OMS a déclaré l'état d'urgence sanitaire suite à la propagation rapide ( $R_0=2,28$ ) de cette infection ; à ce jour cette pandémie touche plus de 1,2 millions de personnes à travers le monde et un taux de mortalité estime à 3 % (1) ;ces données sont susceptibles de changer d'une région a une autre d'autant plus que le nombre de cas infectés (le dénominateur) est difficile a estimé .

Si l'infection par ce virus (COVID 19) cause le plus souvent des symptômes minimes a modérés, les formes sévères (essentiellement des SDRA) représentent 5% dans la série chinoise (2). Devant la propagation rapide du virus et l'absence d'un traitement spécifique, différentes autorités sanitaires ont proposé des traitements afin d'endiguer cette pandémie, ces protocoles thérapeutiques font appel essentiellement à la Chloroquine /hydroxy chloroquine antipaludéens de synthèse connus depuis plus de 80 ans dont les effets anti viraux sont bien connus in vitro (3) ;dans des essais cliniques incluant un nombre limité de patients et malgré une méthodologie critiquable les résultats sont jugés encourageant (4).

Cependant ces molécules ne sont pas dénués d'effets secondaires potentiellement graves, notamment sur le système cardio vasculaire, ces derniers sont bien connus, allant de l'intoxication aigue mortelle aux effets à long terme induisant des cardiomyopathies dilates ou restrictives (5) ,(6).

## Effets secondaires de la chloroquine/hydroxy chloroquine

Le potentiel arythmogène de ces molécules découle de leurs actions sur les différents canaux ioniques membranaires des cardiomyocytes, cet effet passe par deux actions majeurs (Figure 1):

- la première action : produit un effet stabilisateur de membrane ,similaire à celui produit par la Quinidine anti arythmique de classe IA, en bloquant le canal sodique rapide (phase 0 du potentiel d'action ) ce qui diminue le courant sodique entrant  $I_{Na^+}$ , causant la diminution des vitesses de conduction pouvant occasionner des bloc de conduction allant jusqu' au bloc auriculo ventriculaire complet (7) ,dans le cadre des intoxications aigues les troubles de conduction prédominent souvent sur le système His Purkinje intracardiaque qui peuvent être à l'origine de réentrée et de trouble du rythme ,de ce fait la largeur du QRS est un élément important de surveillance.
- la deuxième action :produit un allongement du QT exposant au risque d'arythmies ventriculaires graves tel que les Torsade De Pointe(TdP) et la Mort Subite (5) ,ceci passe essentiellement par la diminution du courant potassique rectifiant rapide sortant  $I_{Kr}$ , secondaire au blocage du canal Potassique  $KCNH2$  ,ce canal fait partie des canaux  $HERG$ (8) expliquant les possibilités multiples d'interactions avec d'autres molécules(tel que l'azithromycine ) ,la conséquence est un allongement du potentiel action, une exagération de la dispersion Transmurale de la repolarisation et l'apparition des phénomènes de post dépolarisation précoce éléments essentiels à la survenu de rentrées de phase de 2(9) , mécanisme principal des TDP induites par les médicaments.

De telles actions sur les canaux ioniques sont potentialisés par : la prise d'autres molécules qui allongent également le QT (comme l'Azithromycine entre autres), par

les modifications métaboliques acidose et l'hypokaliémie essentiellement ainsi que chez les patients porteur d'un syndrome du QT long congénital chez lesquels l'activité de ces canaux est déjà diminuée

Dans la pratique clinique l'effet de la chloroquine et surtout de son dérivé l'hydroxy chloroquine sur le QT paraît modeste (10) avec un profil de sécurité rassurant, ces données ont été confirmées dans une méta-analyse récente évaluant la sécurité de l'utilisation des dérivés quinoléine dont fait partie la chloroquine et l'hydroxy chloroquine avec un critère primaire plus puissant que la simple modification du QT qui est la mortalité cardiovasculaire, les résultats n'ont pas montré une association entre ces molécules et une surmortalité. Cependant cette évaluation a eu lieu pour la majorité des études chez des personnes jeunes sans comorbidités, les patients porteurs de cardiopathies et les patients sous d'autres médicaments allongeant le QT ont été exclus de cette évaluation (11), la conclusion est que la chloroquine ou l'hydroxy chloroquine prises seules, en respectant les doses thérapeutiques chez des sujets jeunes sans cardiopathies sous-jacentes sont sans risque majeur, cependant dans la pratique clinique quotidienne une proportion non négligeable de patients ne répondent pas à toutes ces caractéristiques, ce qui expliquerait les nombreux cas rapportés dans la littérature de TdP ou de MS sous chloroquine (12), ou les nombreux cas recensés par la FDA.

### **Effets secondaires de l'Azithromycine**

L'Azithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides, ces derniers ont été associés à un risque rythmique cardiaque non négligeable (13) même si l'azithromycine paraît être la molécule ayant le profil le plus sûr de la famille (14) son utilisation n'est pas sans dangers, le premier cas rapporté de décès cardiovasculaire lié à la prise de l'Azithromycine remonte à 2001 (15), depuis les données de pharmacovigilance de la FDA ont recensés sur la période de 2004 à 2011 : 203 autres cas d'allongement du Qt, Torsade de pointe, Tachycardie Ventriculaire ou de Morts subites ; dans 65 cas l'issue était fatale (16)

L'effet pro-arythmogène (Figure 1) résulte d'une prolongation de l'intervalle QT prédisposant aux TDP, et d'une manière similaire à l'Hydroxy chloroquine ceci passe

par une inhibition du canal KCNH2 ; L'autre mécanisme qui pourrait avoir une importance clinique est l'inhibition du CYP3A4 responsable de la dégradation de l'hydroxy chloroquine ce qui pourrait augmenter les concentrations de cette dernière potentialisant ses effets secondaires, cependant cette action est faible comparativement à celle des autres macrolides ou du Lopinavir /ritonavir (14)

Suite aux cas cliniques rapportés ainsi que le rapport de la FDA(16), plusieurs auteurs ont conduit des études randomisées visant à évaluer la sécurité de l'utilisation de l'azithromycine, Wayne Ray et ses collègues ont objectivé une augmentation significative (2 à 3 fois) de la mortalité cardiovasculaire liée à l'utilisation de l'azithromycine comparativement à l'utilisation de l'amoxicilline, étude réalisée sur les données d'assurance de la Tennessee(17), malgré les limites d'une telle étude la FDA émet en 2013 une précaution à l'utilisation de cette molécule.

Svanström et al par contre n'ont pas objectivé un sur risque dans une étude réalisée sur la cohorte danoise(18), ces résultats ne sont pas contradictoires mais

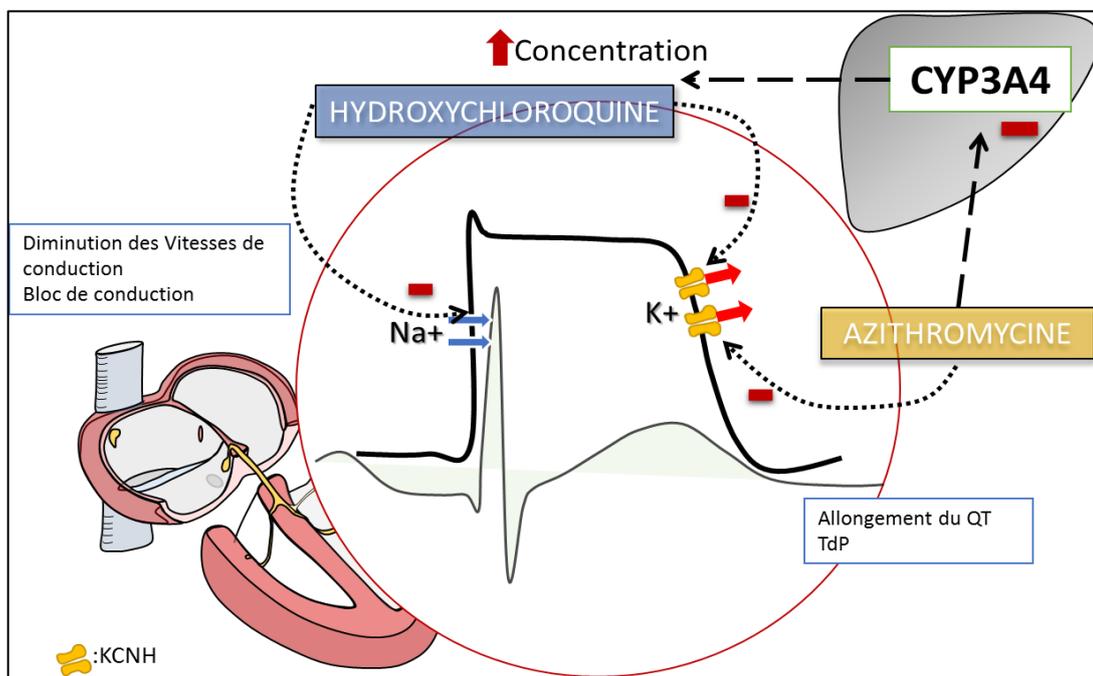


Figure 1 Effets combinés de l'hydroxychloroquine et de l'Azithromycine

Complémentaires puisque dans l'études danoise n'ont été pris en compte que les patients sans facteurs de risques et sans cardiopathies sous-jacentes

## **Sécurité de l'emploi combiné des 2 molécules**

Si la sécurité d'emploi des 2 classes thérapeutiques a été évaluée séparément, il existe peu de données concernant l'utilisation en bithérapie, les connaissances actuelles sur leurs modes d'actions respectives et les données issues des études cliniques imposent une surveillance étroite afin de dépister les effets secondaires

Dans un travail récent évaluant les modifications du QT chez 84 patients traités par hydroxy chloroquine et Azithromycine, les auteurs retrouvent un allongement du QT supérieur à 40 ms dans plus de 30 % des patients et dans 11 % des cas le QT dépasse les 500 ms (19).

Cependant Le risque relatif à l'utilisation de ces deux molécules doit être mitigé pour plusieurs raisons :

- L'utilisation est de courte durée, ce qui diminue l'effet cumulatif essentiellement observé avec la chloroquine/hydroxy chloroquine (7)
- La propagation rapide du COVID 19 ferait que le bénéfice d'un tel traitement pourrait surpasser son risque si les études d'efficacité viennent appuyer une telle prescription.

A la lumière de ces données une surveillance cardiovasculaire est nécessaire afin de dépister les patient à haut risque permettant d'éviter un sur risque d'évènements rythmiques

## **Estimation du risque d'évènements rythmiques**

Le risque des évènements rythmiques découle essentiellement de l'allongement de l'intervalle QT témoin d'un allongement du potentiel d'action et de l'exagération de la dispersion de la repolarisation myocardique

La mesure de l'intervalle QT à l'ECG de surface est un outil sensible pour prédire le risque rythmique sans être très spécifique,(20) il a été largement évalué dans plusieurs études cliniques ; un intervalle QTc supérieur à 500 ms est associé à un

sur risque d'évènements rythmiques aussi bien chez les patients atteints de syndrome du QT long congénital chez lesquelles un QTc supérieur à 500ms est associé à une multiplication du risque par 2 à 3 fois (21) que chez les patients sous médicaments allongeant QTc (22). En plus de la valeur du QTc a un moment donné, sa variation de plus de 60 ms notamment après l'introduction d'un médicament est associé à un risque plus élevé d'évènements rythmiques(23)(24) ,ces 2 paramètres sont utiles afin d'estimer le risque rythmique

Cependant Le corrélation entre le risque d'évènements rythmiques et le QTc n'est pas linéaire ,et d'autres facteurs influence souvent le niveau de risque (23)(25),la même dose d'un médicament peut affecter différemment deux patients qui ont la même valeur du QTc en fonction d'autres facteurs (qui accentuent les anomalies électrophysiologies a l'origines des troubles du rythmes) (25),si bien que dans une étude évaluant l'incidence de torsades de pointes induites par les médicaments ,on retrouve la présence de ces facteurs de risques chez tous les patients ayant présenté un trouble du rythme et dans la majorité des cas on retrouve une association plus de 2 facteurs (26).

Hormis les syndromes du QT long congénitale et les cas de surdosage, les autres facteurs de risques qui ressortent dans ces études sont : le sexe féminin, la femme a l'état de base un QTc plus long comparativement à l'homme (480msVs470ms) et dans 70 % des Tdp induites par les médicaments il s'agissait de femmes (27) La présence d'une cardiopathie ;HVG ou insuffisance cardiaque ,l'Age et la poly médication qui sont souvent associés , l hypokaliémie .

De ce fait l'évaluation du risque ne peut se faire uniquement sur la valeur initiale de l'intervalle QTc(28)(23)(25) malgré qu' il reste un paramètre performant, la prise en compte des autres facteurs de risques permet d'affiner au mieux cette évaluation. Tisdale et all ont élaboré un score prédictif à partir d'une cohorte de 900 patients intégrant à la fois la valeur du QTc et les d autres facteurs de risques ,ce score a été validé en interne sur une autre cohorte de 300 patients avec des résultats satisfaisants ,cet outil permet de prédire le comportement du Qtc après l'introduction d'un médicament,son utilisation permet une approche plus globale du risque d

evenements rythmiques liés aux médicaments (23), L'Américain collège of cardiology (ACC) recommande une telle approche qui a été incluse dans les récentes recommandations (29)

## Protocole de surveillance

Le but d'un tel protocole est de dépister les patients à haut risque d'évènements rythmiques chez lesquels la balance bénéfique risque sous traitement hydroxy chloroquine Azithromycine pourrait être défavorable

### A / Evaluation initiale(Figure 2) :

Fait appel à l'examen clinique, l'interrogatoire afin de rechercher une cardiopathie sous-jacente, les antécédents d'un syndrome du QTlong congénital et les traitements pris par le patient.

La réalisation d'un ECG est obligatoire avant le début du traitement, l'intervalle QT sera mesuré au niveau des dérivations DII et V5, sa valeur doit être corrigée a la fréquence cardiaque en utilisant la formule de Bazett.

Un bilan biologique comprennent essentiellement kaliémie, fonction rénale et hépatique est nécessaire

L'évaluation initiale visera à identifier 3 types de profils de patients (Figure 2) :

#### Les patients à faible risque

Sont les patients qui ont un QTc inférieur a 450ms sans autres facteurs de risques sus cités (tableau 1), ou un score de Tisdal(tableau 1) inférieur ou égale a 6

La valeur du QTc qui permet de déterminer le risque faible a été fixée à 450 ms ,en deca des valeurs normales du QTc (470 chez l'homme et 480ms chez la femme ) au risque de surestimer le risque chez certains patients ,cette attitude vise a augmenter la sensibilité de ce protocole au détriment de la spécificité dans l'optique de garder une balance positive du traitement (diminuer au maximum les risques dus à l'utilisation de l'association thérapeutique en sachant qu' a la base l'efficacité de cette association n'a pas été évaluée à grande échelle) ;une telle approche a déjà été

évaluée dans l'étude de Tisdale qui avait retenu la valeur du QTc a 450 ms comme un paramètre prédictif d'un faible risque d'allongement du QTc sous traitement (23)

Chez cette population le traitement peut être entrepris

### Les patients à haut risque

Sont les patients porteurs d'un syndrome du QT long congénital, ou les patients avec un QTc supérieur à 500ms si le QRS est fin ou supérieur a 530 ms si le QRS est large (supérieur a 120 ms), cette population est à haut risque d'évènements l'administration du traitement est contre indiquée et un avis en cardiologie est nécessaire.

Une autre catégorie de patients à haut risque concerne les patients sous anti arythmiques chez lesquels une décision au cas par cas sera préconisée après avis du cardiologue

### Les patients à risque intermédiaire

Sont les patients avec un QTc entre 450ms et 500ms, Ou des patients avec un score Tisdal entre 7et 10 (tableau 1)

L'avis du cardiologue est nécessaire,le traitement peut être initié après avoir arrêté tout médicaments allongeant le QTc , corrigé les anomalies métaboliques (kaliémie et magnésémie ) sous couvert d'une surveillance plus stricte

## **B /Surveillance des effets des médicaments (Figure 2) :**

Un deuxième ECG sera réalisé obligatoirement

Il cherchera notamment un élargissement du QRS, un allongement du QTc :

- Tout allongement du QTc (delta QTc) supérieur à 60ms par rapport à l'ECG initial
- QTc supérieur à 500ms,
- Élargissement du QRS de plus de 25%
- Apparition d ESV



La présence d'un seul élément imposera l'arrêt du traitement et réévaluation de son bénéfice

L'intervalle de sa réalisation dépend de la catégorie du risque initiale

- Faible risque cette évaluation se fera entre J1 et J3
- Risque intermédiaire : L ECG sera réalisé 4h après la prise du traitement, on absence des éléments sus cites le traitement sera continu ,un autre ECG sera réalisé 48H après et a J5

Même si la surveillance continu reste la méthode idéale (comme préconisé par l'Américain college of cardiology) notamment dans ce cas de figure, l'absence de moyens adéquats et dans l'optique de diminuer l'exposition du personnel une telle stratégie peut être préconisée

## C /Cas Particuliers

Comme énoncé plus haut, les patients présentant un syndrome du QT long congénital, ou une autre canalopathie , les patients sous anti arythmiques ,les patients porteurs d'un défibrillateur automatique implantable nécessitent une évaluation au cas par cas faite par le cardiologue

## Références :

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020. p. 470–3.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
3. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Mar 9 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>

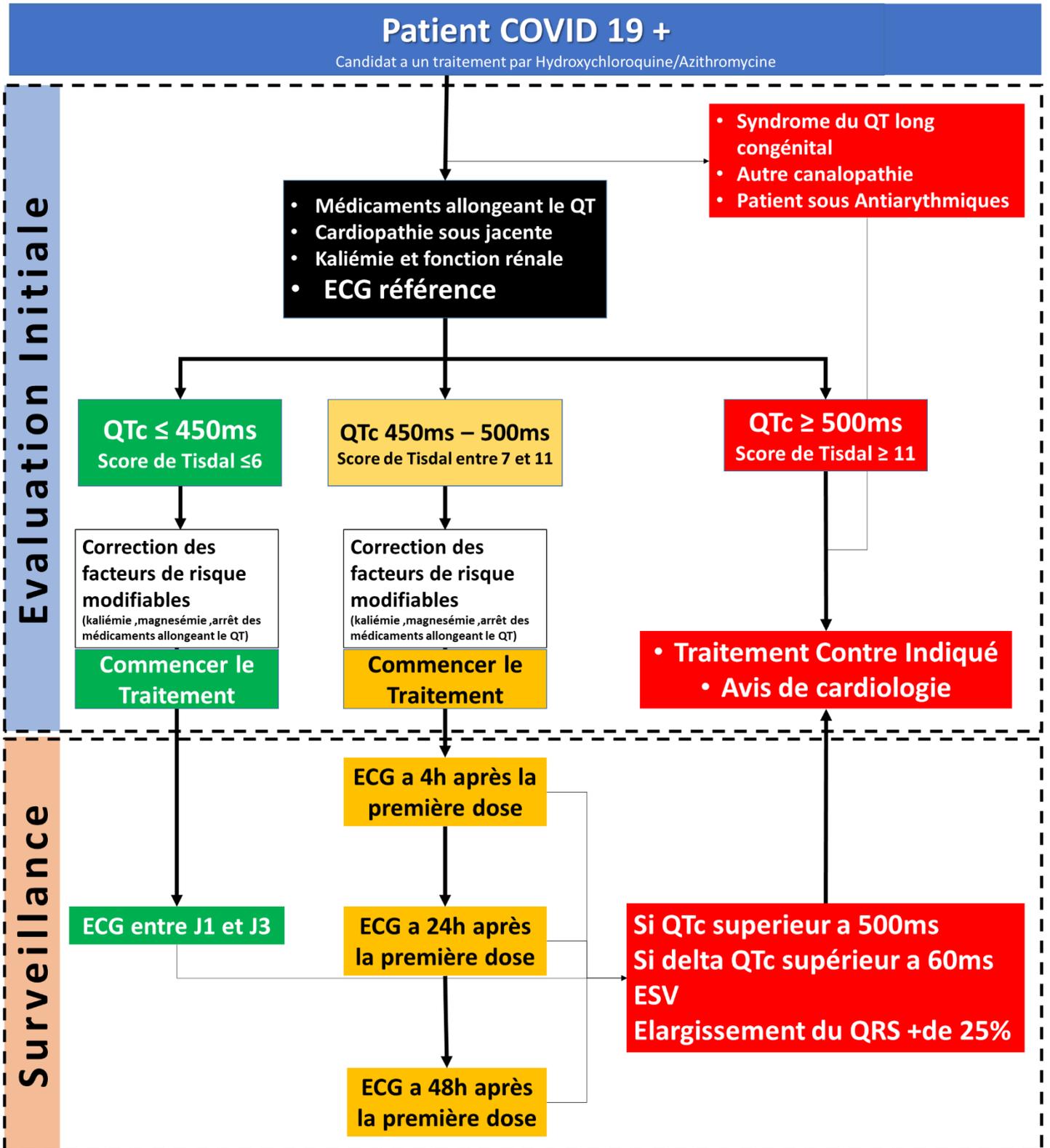
4. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 Apr 6];105949. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>
5. Queyriaux B, Carlouz R, Perrier E, Micaelli P, Gressard A, Deroche J, et al. Les effets cardiovasculaires liés à l'utilisation de la chloroquine. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* [Internet]. 2001 Sep;50(5):285–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003392801000294>
6. Servonnet A, Delacour H, Thefenne H, Gardet V. Les intoxications aiguës à la chloroquine : aspects cliniques et analytiques. *Ann Toxicol Anal* [Internet]. 2005;17(2):87–94. Available from: <http://www.ata-journal.org/10.1051/ata:2005025>
7. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers Y-M. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* [Internet]. 2018 Oct 1;41(10):919–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-018-0689-4>
8. John R. Giudicessi, MD, PhD; Peter A. Noseworthy, MD; Paul A. Friedman, MD; and Michael J. Ackerman, MD P. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID- 19. *Mayo Clin Proc*. 2020;
9. Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W. Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: The Brugada syndrome versus the long QT syndrome. In: *Journal of Electrocardiology* [Internet]. Churchill Livingstone Inc.; 1999 [cited 2020 Apr 6]. p. 158–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073699900742>
10. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2007 Aug;7(8):549–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309907701871>
11. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2018 Dec 7;16(1):200. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1188-2>
12. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic Hydroxychloroquine Use Associated with QT Prolongation and Refractory Ventricular Arrhythmia. *Clin Toxicol* [Internet]. 2006 Jan 7;44(2):173–5. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650500514558>
13. Cheng Y-J, Nie X-Y, Chen X-M, Lin X-X, Tang K, Zeng W-T, et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 Nov;66(20):2173–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715062968>

14. GIUDICCESSI JR, ACKERMAN MJ. Azithromycin and risk of sudden cardiac death: Guilty as charged or falsely accused? *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2013 Sep 1;80(9):539–44. Available from: <https://www.mdedge.com/ccjm/article/95997/drug-therapy/azithromycin-and-risk-sudden-cardiac-death-guilty-charged-or-falsely>
15. Arellano-Rodrigo E, García A, Mont L, Roqué M. [Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT syndrome]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2001 Jun 23 [cited 2020 Apr 6];117(3):118–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459586>
16. Elisabetta Poluzzi ER. Macrolides and Torsadogenic Risk: Emerging Issues from the FDA Pharmacovigilance Database. *J Pharmacovigil.* 2013;01(01).
17. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 17;366(20):1881–90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190013516503>
18. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 May 2 [cited 2020 Apr 6];368(18):1704–12. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1300799>
19. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhaiya C, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv.* 2020 Apr 3;2020.04.02.20047050.
20. Beinart R, Zhang Y, Lima JAC, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR, et al. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: The MESA Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Nov 18 [cited 2020 Apr 6];64(20):2111–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714062093>
21. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May 8 [cited 2020 Apr 6];348(19):1866–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022147>
22. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care. *Am Heart J.* 1986 Jun 1;111(6):1088–93.
23. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2013 Jul;6(4):479–87. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152>
24. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Ackerman MJ. The QT Interval. *Circulation*



- [Internet]. 2019 Jun 11;139(24):2711–3. Available from:  
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039598>
25. Heist EK, Ruskin JN. Drug-Induced Arrhythmia. *Circulation* [Internet]. 2010 Oct 5;122(14):1426–35. Available from:  
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894725>
26. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de Pointes Due to Noncardiac Drugs. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2003 Jul [cited 2020 Apr 6];82(4):282–90. Available from:  
<http://journals.lww.com/00005792-200307000-00007>
27. Makkar RR. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1993 Dec 1 [cited 2020 Apr 7];270(21):2590–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230644>
28. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibling WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: A scientific statement from the American heart association and the American college of cardiology foundation [Internet]. Vol. 121, *Circulation*. 2010. p. 1047–60. Available from:  
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704>
29. Timothy F. Simpson, MD, PharmD; Richard J. Kovacs, MD, FACC; and Eric C. Stecker, MD, MPH F. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. 2020;1–11. Available from:  
<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>

Figure 1 Effets combinés de l'hydroxychloroquine et de l'Azithromycine.....	4
Figure 2 Algorithme d'évaluation et de surveillance .....	11



Facteurs de Risque	Points
Age $\geq 68$ ans	1
Sexe Féminin	1
Diurétiques de l anse	1
Kaliémie $\leq 3,5$ mmol/l	2
QTc a l admission $\geq 450$ ms	2
Syndrome coronarien aigu	2
$\geq 2$ Qtc médicaments allongeant le Qt	3
Sepsis	3
Insuffisance Cardiaque	3
Un Médicament Allongeant le QTc	3
Faible Risque : Score $\leq 6$ points	
Risque Moderé : Score 7 – 10 points	
Haut Risque : Score $\geq 11$ points	

Tableau 1 Score de Tisdal et son interpretation

**Tableau 1** : Score de Tisdal et son interprétation ref :(23)