



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 57

HYDROXYCHLOROQUINE/CHLOROQUINE ET AZITHROMYCINE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 ETUDE PROSPECTIVE DES PARAMETRES ELECTRIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2021

PAR

Monsieur Othmane AMMOR

Né le 14 Juillet 1993 à Rabat

Médecin Interne du CHU de Tanger – Tétouan – Al Hoceima

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Hydroxy chloroquine/Chloroquine + Azithromycine; QTc;
Arythmie induite par un médicament; Mort cardiaque subite; Covid-19

Membres du Jury :

Madame Ibtissam FELLAT

Professeur de Cardiologie

Monsieur Hicham BOUZELMAT

Professeur de Cardiologie

Madame Zainab RAISSOUNI

Professeur de Cardiologie

Monsieur Ilyasse ASFALOU

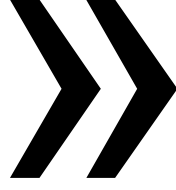
Professeur de Cardiologie

Présidente

Rapporteur

Co-Rapporteur

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العظيم الحكيم



سورة البقرة: الآية:

31

ω



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie [Directeur Hôp. My Youssef](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLAH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir.-Adj. HMI Mohammed V](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces



A mon très cher père,

Chakib AMMOR

Merci pour tes efforts et ton abnégation tout au long de ma vie qui

m'ont permis d'être là où je suis maintenant,

Tu m'as guidé vers le droit chemin.

Sache que tes sacrifices quotidiens n'ont pas été vains,

ce modeste travail est un des nombreux fruits de ta dévotion.

Tu m'as inculqué l'amour de la médecine.

Je ne pourrais jamais te remercier assez pour tous ce que tu as fait pour moi.

Puisse Dieu tout puissant te préserver de tous les malheurs,

et te procurer santé et longue vie.

Je t'aime papa.

À ma très cher Mère,
Bouchra BENCHEKROUN HIMDI

Aujourd'hui, 10 ans après mon premier jour à la faculté de Médecine,
je suis fier de te dédier ce travail.

Tu as rempli ma vie d'amour et de tendresse.

Merci pour tous les sacrifices que tu as réalisés
afin que je ne manque jamais de rien.

Tu as toujours su trouver les bons mots pour m'encourager et m'aider à me
relever.

J'espère répondre aux espoirs que tu as fondés en moi et te rendre fière.

Si je suis l'homme que je suis devenu c'est grâce à toi

Puisse Dieu tout puissant t'accorder santé, bonheur et longue vie pour
que je puisse te rendre un peu soit-il de tout ce que tu m'as donnée.

Je t'aime maman.

À mes frères, mes oncles, tantes et cousins

*Je vous dédie ce travail, en guise de témoignage de mon amour et de toute
l'affection que je vous porte.*

*Merci pour votre bienveillance à mon égard, tous ces fous-rires et
cette complicité si précieuse que nous partageons.*

Puisse le bon Dieu vous procurer santé et quiétude.

À ma défunte grand-mère

TAZI Naima

*Qui m'as toujours soutenu, même dans sa maladie,
Tu gardes une grande place dans mon cœur, je te dédie ce travail,
Que ton âme repose en paix.*

À OUSSAMA, WALID, ADIB, ISMAIL

*À mes chers amis de toujours, mes confidents,
On a toujours su s'épauler dans les moments difficiles
et j'espère que cela pourra durer encore longtemps.
À nos nombreux fous-rires et tous les souvenirs que nous avons partagés.
Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine d'amour et de bonheur.*

*À HAFDAOUI, ISSAM, BADR, TALHA, LAMYAE, MERJEM, GHITA,
AMINA*

*À ma clique d'amis, avec qui j'ai partagé tant de voyages,
tant de moments de joies et tant de débats parfois houleux,
Merci de m'avoir soutenu et épaulé durant ces longues années d'études,
vous êtes des personnes admirables, j'ai eu de la chance de vous connaître.*

À ZINEB, MOUNA, CHAIMAE, YASSINE, KENZA

*Merci pour tous les moments que nous avons passés ensemble
En témoignage de la complicité et tous
les souvenirs qui nous unissent, je vous dédie ce travail.*

À MERJEM, MARWA, SAAD, ZINEB

*À mon groupe de stage qui au fil du temps est devenu bien plus que cela,
En souvenir de toutes les joies et les larmes qui nous unissent.
Merci d'avoir adouci les difficultés de ces longues années d'études.
Je vous dédie ce travail et je vous souhaite un avenir des plus brillants.*

À SARA, BILAL, MOHAMED, ADIL, AMINE, HAMZA, ACHRAF et

Tous mes Co-internes que je n'ai pas pu citer

On a passé Deux années des plus merveilleuses,

en souvenir de toutes nos gardes aux urgences,

À notre dévouement envers nos malades,

envers la nation dans la lutte contre la covid-19,

Et envers l'Association des Médecins Internes de Tanger,

Je dédie ce travail à cette nouvelle famille.

“ Interne un jour, Interne pour Toujours ”

À Docteur HARA L. , Docteur BENAJIBA C. , Docteur BENJAOUTK,

À mes aînés, J'ai été marqué par votre profonde gentillesse,

je souhaite vous remercier de m'avoir accompagné durant mon internat,

vous m'avez inculqué les valeurs du bon médecin et l'amour de la cardiologie.

À ZAYNAB, MEHDI, ABDESSAMAD, ASSIA,

SAFAE, HAFIDA, IKRAM, AMINE, Madame NADIA

C'est un honneur de faire partie de cette grande famille de la cardiologie au sein

du CHU de Tanger,

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude.



Remerciements



À mon Maître et président de thèse

Madame FELLAT Ibtissam

Professeur de Cardiologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants,

pour nous apporter une formation de qualité,

et transmettre combien la Cardiologie est une discipline noble et passionnante.

Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À mon Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur BOUZELMAT Hicham

Professeur de Cardiologie

Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail.

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre patience et vos conseils.

Cela a été un plaisir de travailler avec vous.

Recevez ma sincère gratitude.

A Mon maître et Co-Rapporteur de thèse

Madame Zainab RAISSOUNI

Professeur de Cardiologie

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de ma gratitude, de
mon estime et mon profond respect.*

*Vous m'avez toujours soutenu, vous m'avez inculqué des valeurs humaines,
et avez donné beaucoup de votre temps pour asseoir ma formation*

Vous avez également permis la réalisation de ce travail,

Sans vous, jamais ce travail n'aurait trouvé sa place dans

l'une des prestigieuses revues médicales (1)

Je suis fier de faire partie de votre équipe,

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité et votre dévouement méritent
toute admiration et représentent un modèle à suivre.*

Puisse ce travail être à la hauteur de

la confiance que vous m'avez accordée.

À mon Maître et Juge de thèse

Monsieur Ilyasse ASFALOU

Professeur de Cardiologie

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en
acceptant d'évaluer mon travail et de siéger parmi le jury.
Merci de m'avoir accueillie avec gentillesse et bienveillance,
Vos conseils m'ont été d'une grande aide
Veuillez accepter, cher maître,
l'expression de ma profonde reconnaissance.*

Au Professeur EL HANGOUCHE

Professeur de Physiologie

*J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter
de l'étendue de votre savoir. Votre compétence et votre gentillesse
ont toujours suscité ma plus grande estime.*

*Veillez accepter, cher maître,
l'expression de mon profond respect.*

A Pr. Bader EL BOUSSADANI

Professeur de Cardiologie

*Nous avons été profondément touchés par votre gentillesse inconditionnelle,
votre simplicité, bienveillance et aide précieuse.*

*Vos compétences professionnelles et votre dévouement à la recherche et à la
science sont sujet de notre profonde admiration.*

*Je souhaite vous remercier au nom de toute l'équipe de cardiologie du CHU de
Tanger*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre vive gratitude et
notre haute considération.*

À Pr MADANI Mouhcine, Professeur de Chirurgie Cardiovasculaire
Pr ALLAOUI RACHIDI Siham, Professeur de Radiologie
Pr MOUTIA Youssef, Professeur de Réanimation
et Tous les autres Professeurs de Rabat et de Tanger que je n'ai pas pu citer

Vous m'avez tant appris, humainement et sur le plan médical
Veillez trouver dans ce travail le témoignage
de mon respect, mon admiration et ma gratitude
pour la qualité de la formation que vous nous prodiguée.



Liste des abréviations



Abréviations

ACE2	: Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2
AHA	: American Heart association
ARA2	: Antagoniste du récepteur à l'Angiotensine II
ARN	: Acide ribonucléique
A-V	: Auriculoventriculaire
aVF	: Augmented Voltage Foot
aVL	: Augmented Voltage Left
aVR	: Augmented Voltage Right
AZT	: Azithromycine
Ca	: Calcium
CYP2D6	: Cytochrome P450 2D6
CQ	: Chloroquine
DAI	: Défibrillateur automatique implantable
DSCG	: Dénervation sympathique cardiaque gauche
ECG	: Electrocardiogramme
ESC	: European Society of Cardiology
ESV	: Extrasystole Ventriculaire
FC	: Fréquence cardiaque
FDA	: Food and Drug Administration
HCQ	: Hydroxychloroquine
HVG	: Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IEC	: Inhibiteur de l'Enzyme de conversion
IHU	: Institut hospitalo-universitaire
Ikr	: Composante rapide du courant potassique sortant
IKs	: Composante lente du courant potassique sortant
IMC	: Indice de masse corporelle
INF	: Interféron
IVA	: Artère interventriculaire Antérieure

IVP	: Artère interventriculaire Postérieure
JLN	: Syndrome de Jervell et Lange-Nielson
K	: Potassium
m/sec	: Mètre / seconde
MCOT	: Mobile Cardiac Outpatient Telemetry : Telemetrie cardiaque mobile ambulatoire
MERS-CoV	: Syndrome respiratoire du Moyen-Orient due au Coronavirus
mmHg	: Millimètre de mercure
mV	: Millivolts
Na	: Sodium
nAchR	: Récepteur nicotinique à l'acétylcholine
NAV	: Nœud Auriculo-ventriculaire
NS	: Nœud sinusal
OD	: Oreillette Droite
OG	: Oreillette Gauche
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
PA	: Potentiel d'Action
PCR	: Polymérase chaine reaction
QTm	: QT mesuré
QTc	: QT corrigé
QTc Max	: QT corrigé Maximal
ROC	: Courbe ROC (receiver operating characteristic)
SARS-CoV 2	: Syndrome respiratoire aigu sévère due au Coronavirus 2
SQTL	: Syndrome du QT long
SRAA	: Système rénine-angiotensine-aldostérone
TdP	: Torsade de pointe
TMPRSS2	: Transmembrane protease serine 2
TV	: Tachycardie Ventriculaire
VCS	: Veine cave supérieure
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Disposition Anatomique du Tissu Nodal dans le cœur.	7
Figure 2: Les 5 phases du Potentiel d'Action des Fibres myocardiques à réponse rapide, et leur traduction électrocardiographique sur l'ECG de surface	9
Figure 3: Disposition des électrodes périphériques et des 6 dérivations du plan Frontal	16
Figure 4: Disposition des électrodes périphériques.	17
Figure 5: Technique de mesure de l'intervalle QT par la méthode de la Tangente.....	21
Figure 6: ECG d'un patient présentant un allongement du QT	23
Figure 7: Figure résumant les aspects ECG, les situations à risque et les traitements médicamenteux indiqués dans les différents types de SQTl	28
Figure 8: Genèse de la Torsade de pointe lors d'un syndrome du QT long	32
Figure 9: Phylogénie, structure et répllication du SARS-CoV-2 (27)	37
Figure 10: Effets des antiarythmiques de classe I sur le potentiel d'action des fibres myocardiques à réponse rapide	49
Figure 11: schéma de surveillance allégée pour diffusion à large échelle.....	55
Figure 12: distribution de la population selon l'âge	62
Figure 13: distribution de la population selon le sexe	63
Figure 14: distribution de la population selon le service d'hospitalisation.	64
Figure 15: Distribution des Facteurs de risques cardiovasculaires.....	65
Figure 16: Antécédents de la population étudiée.....	66
Figure 17: Protocole du traitement.	69

Figure 18: évolution de l'intervalle QTc après traitement à la chloroquine/hydroxychloroquine, à J0, J2 et en fin de traitement.....	73
Figure 19: Répartition de l'allongement du QTc par Tranches de 20 ms.....	73
Figure 20: Allongement du QTc selon le sexe.....	74
Figure 21: Courbe ROC : recherche d'un seuil QTc initial pour lequel il n'y aurait pas de risque de prolongation majeure de l'intervalle QTc.....	78
Figure 22: Résumé du Protocole et des résultats de l'étude	79
Figure 23: Frise chronologique situant notre étude parmi les grands évènements ayant marqués l'année 2020.	82

Liste des tableaux

Tableau 1: Score de Schwartz.....	25
Tableau 2: tableau résumant la quinzaine de types connus de syndrome du QT long: d'après Mizusawa, Circulation Journal 2014	29
Tableau 3: Classification des principaux Antiarythmiques selon Williams Vaughan	48
Tableau 4: Caractéristiques Cliniques and Démographiques	68
Tableau 5: Protocoles thérapeutiques et traitements concomitants	70
Tableau 6 : Paramètres électriques de base	71
Tableau 7: évolution des paramètres électriques	72
Tableau 8: Allongement du QRS et du QTc dans les groupes HYDROXYCHLOROQUINE et CHLOROQUINE.....	75
Tableau 9: comparaison des paramètres électriques entre la chloroquine et l'hydroxychloroquine	75
Tableau 10: Caractéristiques démographiques et protocoles thérapeutiques ayant allonger ou non leur intervalle QTc	76



Sommaire



Introduction	1
Rappels	4
I. Rappel d'électrophysiologie cardiaque.....	5
A. Le tissu nodal.....	5
1. Anatomie.....	5
2. Histologie.....	8
B. Electrophysiologie cellulaire	8
1. Potentiel de repos - potentiel d'action.....	8
a. Potentiel de repos	8
b. Potentiel d'action	8
2. Propriétés électriques.....	10
a. Excitabilité.....	10
b. Automatisme	11
c. Conduction	12
C. Influences du système nerveux végétatif.....	13
II. L'ECG	14
A. Généralités	14
B. Réaliser un ECG	15
1. le réglage de l'appareil	15
2. Préparation du patient	15
3. Placement des électrodes	15
C. Analyse de L'ECG.....	18
D. ECG normal	20
E. Mesurer L'intervalle QT	21
F. Corriger l'intervalle $QT = QT_c$	22

III. QT long et genèse de la torsade de pointe	23
A. QT LONG	23
B. Syndrome du QT long congénital	24
1. Les syndromes majeurs.....	26
a. Le SQTTL type 1	26
b. Le SQTTL type 2.....	27
c. Le SQTTL type 3.....	28
2. Les autres syndromes.....	29
C. Torsade de pointe.....	31
1. Electrogénèse	31
2. Traitement	33
IV. COVID-19	35
A. Structure du SARS-CoV-2	36
1. Génome	36
2. Structure du virus.....	36
B. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication	38
1. Voies de transmissions.....	38
a. Gouttelettes.....	38
b. Autres voies de transmission.....	38
2. Pénétration du virus dans la cellule hôte	39
3. Cycle de réplication	39
4. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule	40
5. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2	42
6. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral	42
7. Autres stratégies antivirales.....	43
V. Chloroquine / Hydroxy-chloroquine	45
A. Généralités	45
B. Activité anti-Covid19	46

C. Activité anti-arythmique	47
1. Classification de WILLIAMS VAUGHAN (80).....	48
2. Antiarythmiques classe I.....	49
a. Classe Ia	50
Effets cardiaques directs et indirects	50
Effets vasculaires	50
Autres actions	51
b. Classe Ib	51
c. Classe Ic	52
3. Effets indésirables.....	52
D. Surveillance	54
Matériel et Méthodes	56
A. Objectifs de l'étude	57
1. Objectif Primaire	57
2. Objectifs secondaires	57
B. Type de l'étude – critères d'inclusion et d'exclusion.....	57
1. Critères d'inclusion	57
2. Critères d'exclusion.....	58
C. Méthodes de collecte des données	58
D. Analyse des données	59
1. Analyse électrique	59
2. Analyse statistique	60
Résultats.....	61
A. Caractéristiques démographiques	62
1. L'Age	62
2. Le Sexe	63
3. L'IMC	63
4. Terrains particuliers	64

5. Services d'Hospitalisation	64
B. Caractéristiques Cliniques et Biologiques	65
1. Les Facteurs de risques cardiovasculaires	65
2. Antécédents	66
3. Signes fonctionnels	66
4. Paramètres Hémodynamiques	67
5. Bilan biologique	67
C. Protocoles thérapeutiques et traitements concomitants.....	69
D. Caractéristiques Électriques de base	71
E. Caractéristiques Électriques au cours du Traitement	72
F. Allongement du QTc selon le sexe	74
G. Chloroquine Vs Hydroxychloroquine	75
H. Facteurs impliqués dans l'allongement du QTc	76
I. Interruption du protocole	77
J. Étude ROC	78
K. Résumé	79
Discussion	80
A. Généralités	81
B. Données sur l'efficacité de la CQ/HCQ + AZT	82
C. Données sur la sécurité d'utilisation	84
1. Interprétation de nos résultats	84
2. Comparativement à d'autres études	85
D. Perspectives de surveillance électrique	86
E. Les limites de l'étude	87
Conclusion	88
Résumés	90
Références	94



Introduction



Depuis que les cas de référence ont été signalés pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) due au coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARSCoV-2) est devenue une pandémie mondiale qui a infecté plus de 114 millions d'individus et qui a fait plus de 2,5 millions de morts dans le monde jusqu'en Mars 2021.

Différentes molécules sont à l'étude pour prouver leur efficacité comme antiviraux contre le coronavirus (CHLOROQUINE, HYDROXYCHLOROQUINE, AZITHROMYCINE, TOCILIZUMAB, REMDESIVIR, LOPINAVIR / RITONAVIR...).

Dans l'attente des résultats des essais cliniques randomisés (2),(3), le ministère marocain de la santé, en concertation avec le comité technique scientifique du programme national de lutte contre les coronavirus, a décidé d'utiliser la CHLOROQUINE ou l'HYDROXYCHLOROQUINE en association avec l'AZITHROMYCINE comme traitement de première ligne contre le COVID-19 (4).

Cependant, il a été démontré indépendamment que ces deux médicaments augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT dans d'autres situations, avec des torsades de pointes et des morts cardiaques subites induites par le médicament.

Très peu d'études se sont intéressées au profil de sécurité de cette thérapie combinée à fortes doses. Par cette étude, nous voulons évaluer la sécurité de cette prescription.

Il s'agit d'une étude prospective et observationnelle menée au sein de l'hôpital régional de Tanger, (1), entre le 7 avril au 6 mai 2020. Tous les patients hospitalisés présentant une infection confirmée par PCR et traités par CHLOROQUINE ou HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCINE ont été inclus. Une surveillance des paramètres électriques a été réalisée par électrocardiogrammes.



Rappels



I. Rappel d'électrophysiologie cardiaque

A. Le tissu nodal

Il existe au sein du muscle cardiaque un tissu différencié, le tissu nodal, qui possède les mêmes propriétés que le myocarde commun (excitabilité, contractilité, conduction) mais qui en outre présente une propriété supplémentaire: l'automatisme. Son rôle est de créer l'impulsion électrique, qui est suivie de la contraction, et de conduire cet influx aux différentes cavités, coordonnant ainsi la contraction cardiaque.

1. Anatomie

Il est formé par :

- **Noeud sinusal** : face antérieure de la jonction OD – VCS , au pôle supérieur de l' auricule droite. Mesurant 15/5 mm, disposées sur une trame de collagène, les cellules sinusales d'organisation plexiforme, et les cellules transitionnelles à la jonction sino-auriculaire; sont vascularisées par l'artère du nœud sinusal : branche de la coronaire droite .

- **Tissu de conduction interauriculaire** : 3 voies préférentielles de conduction, qui aboutissent au nœud auriculoventriculaire, mais qui interviennent peu à l'état physiologique : faisceau internodal antérieur + un rameau pour l'OG, faisceau internodal moyen et faisceau internodal postérieur .

- **Noeud auriculo-ventriculaire**: situé à la partie inférieure du septum inter auriculaire, entre l'abouchement du sinus coronaire, et l'insertion de la valve septale de la tricuspide; plus petit que le NS, il mesure 3/2/1 mm; irrigué par une branche de la coronaire droite.

- **Tronc du Faisceau de His** : parcourt le septum membraneux sur sa face droite, irrigué par une branche septale de l'interventriculaire postérieure, branche de la coronaire droite; se dirige vers l'avant, et un peu vers le bas, sur environ 10 mm de long et 2 mm de large en pénétrant dans le nœud fibreux central; ensuite, se divise en ses deux branches, presque à cheval sur le bord supérieur de la portion musculaire du septum.

- **Branche droite du Faisceau de His** : longue et étroite, d'abord sous l'endocarde septal droit, puis dans le myocarde septal commun, puis suit la bandelette ansiforme, sur la face droite du septum interventriculaire, et se termine au pilier antérieur de la tricuspide ; vascularisée par des branches septales de l'IVA

- **Branche gauche** : courte et large; traverse la cloison interventriculaire et apparaît sur la face gauche du septum, au-dessous de la commissure entre la sigmoïde antéro droite et postérieure; vascularisée par l'IVA et la coronaire droite; se divise très tôt en deux faisceaux:

→ L'hémi-branche antérosupérieure, assez longue et fine se dirige en avant du pilier antérieur de la mitrale, vascularisée par l' IVA

→ L'hémi-branche postéro-inférieure, courte et large, se dirige vers le pilier postérieur de la mitrale, vascularisée par l' IVP

- **Réseau de PURKINJE** : les branches se ramifient en un réseau sous endocardique

Voies accessoires : inconstantes : elles entraînent un contact entre le myocarde auriculaire et ventriculaire qui, normalement, sont séparés par un anneau fibreux, avec comme seule voie de passage possible le NAV et le Faisceau de His.

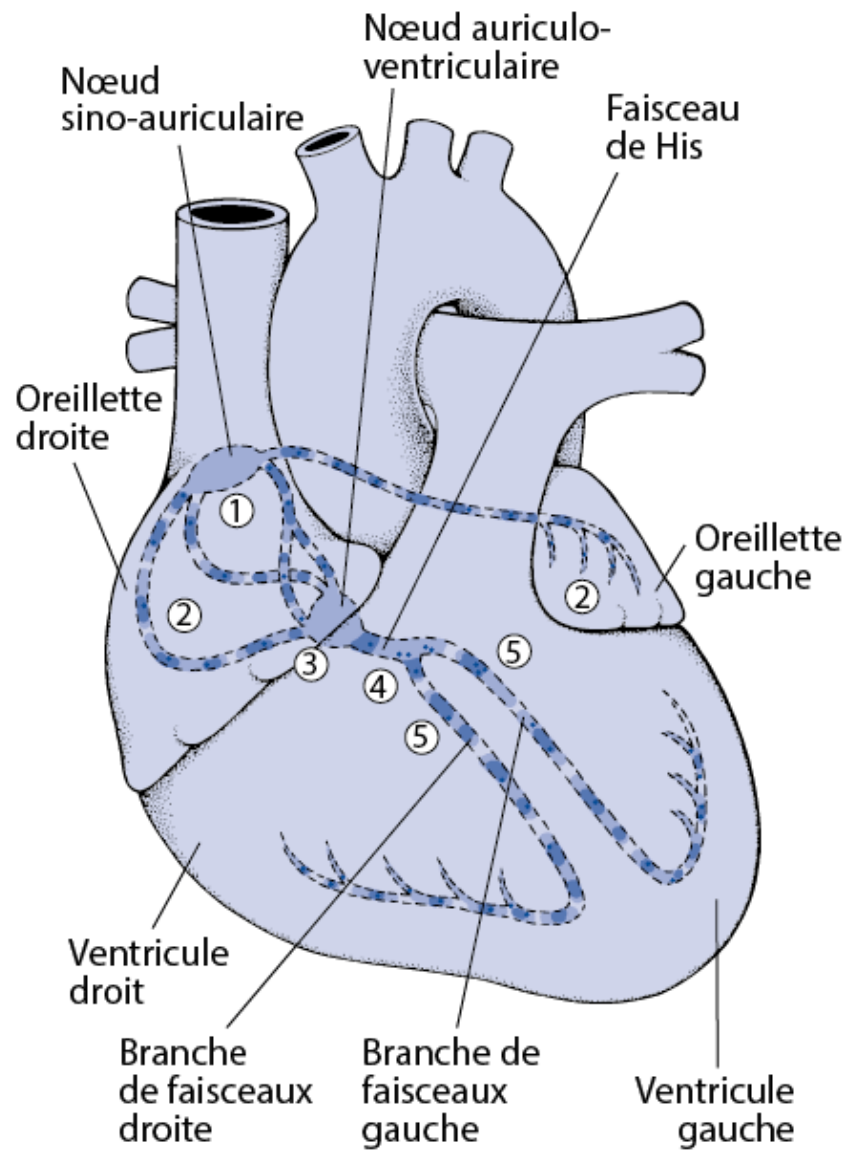


Figure 1: Disposition Anatomique du Tissu Nodal dans le cœur.

2. Histologie

3 types de cellules :

- **Cellules P** : cellules pacemaker, arrondies, pâles, les seules douées d'automaticité : nœud sinusal et A-V
- **Cellules de Purkinje** : faisceau de His et ses branches
- **Cellules transitionnelles** : nœud sinusal et A-V

B. Electrophysiologie cellulaire

1. Potentiel de repos - potentiel d'action

Les cellules cardiaques sont entourées d'une membrane traversée par des canaux qui, lorsqu'ils sont ouverts, laissent passer des ions, et génèrent un courant.

a. Potentiel de repos

Les cellules au repos sont polarisées : - à l'intérieur, + à l'extérieur, en raison des différences de concentration en ions de part et d'autre de la membrane : -Na et Ca à l'extérieur - K à l'intérieur.

b. Potentiel d'action

Lorsqu'elles sont excitées par un stimulus, les cellules myocardiques répondent par un potentiel d'action, variation du potentiel membranaire en fonction du temps

- Les fibres myocardiques à réponse rapide (oreillettes, ventricules, système de His- Purkinje) montrent un potentiel d'action de type sodique en 5 phases :

Phase zéro = Dépolarisation rapide liée à une entrée rapide et massive de Na^+ dans la cellule, suivie d'une entrée plus lente d'un courant calcico-sodique; ces mouvements ioniques sont passifs

Phase 1 = Repolarisation initiale liée à l'inactivation du courant sodique rapide,

Phase 2 = Plateau liée à un courant entrant lent calcico-sodique,

Phase 3 = Repolarisation terminale liée à un courant sortant de K^+ ,

Phase 4 = Diastole : la pompe à sodium rétablit les concentrations initiales de Na et K de part et d'autre de la membrane (dépolarisation diastolique lente pour le tissu nodal)

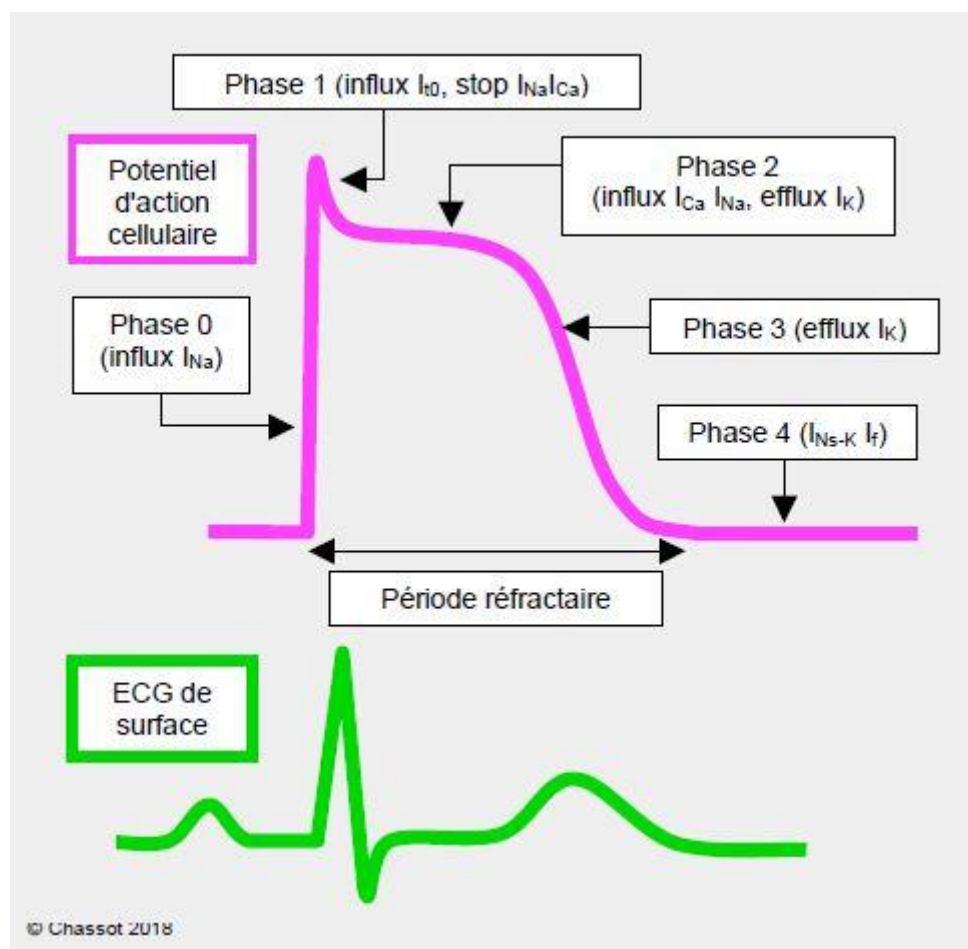


Figure 2: Les 5 phases du Potentiel d’Action des Fibres myocardiques à réponse rapide, et leur traduction électrocardiographique sur l’ECG de surface

- Les fibres à réponse lente (nœud sinusal, nœud auriculo-ventriculaire) ont une polarisation membranaire plus faible, et la phase zéro du potentiel d'action dépend d'un courant entrant lent calcique ; le potentiel d'action est de type calcique, de plus faible amplitude, de montée lente, n'a pas de phase 1 et peu ou pas de phase 2.

Pour que soient possibles entrée passive de Na et Ca, et sortie passive de K, il faut qu'interviennent en sens inverse des mécanismes restaurant les concentrations ioniques normales, intra et extracellulaires - pompe Na- K : récupération de K et extrusion de Na - échange Na – Ca

2. Propriétés électriques

a. Excitabilité

- Potentiel seuil : potentiel suffisant pour ouvrir les canaux ioniques et entraîner une réponse sous forme d'un potentiel d'action (- 70mV pour les canaux sodiques des cellules à réponse rapide, et - 40mV pour les canaux calciques des cellules à réponse lente)

- Période réfractaires :

- absolue : phase 0,1,2, et début de 3: pas de réponse
- efficace: pas de réponse propagée
- relative : potentiels d'action moins amples , et non propagés
- fonctionnelle: l'intervalle le + court entre 2 réponses normalement propagées

- Phase supernormale d'excitabilité : réponse normale possible à un stimulus infraliminaire, en début de diastole - hétérogénéité des périodes réfractaires : elles sont + longues dans le nœud A-V et sur les fibres de Purkinje distales ; cela peut faciliter des troubles du rythme si un stimulus survient très précocement, sur le sommet de l'onde T : période vulnérable
- les potentiels d'action et les périodes réfractaires varient selon la longueur du cycle précédent

b. Automatisme

- propriété des cellules P. il y a en phase 4 une dépolarisation diastolique spontanée, lente, liée à un courant entrant sodique, amenant le potentiel de membrane au potentiel seuil, et à un potentiel d'action
- plus la pente de dépolarisation est forte, plus la fréquence de décharge est élevée ; elle va en diminuant du nœud sinusal au réseau de Purkinje
- le nœud sinusal est le plus rapide, 70 / min, et impose sa fréquence en déclenchant les potentiels d'action des fibres automatiques sous-jacentes, qui sont plus lentes à se dépolariser spontanément. Il joue le rôle de pacemaker physiologique
- Si le nœud sinusal ne dépolarise pas l'oreillette, ou si l'influx n'atteint le nœud A-V, le centre sous-jacent va exprimer son automatisme à sa fréquence propre, plus lente:
 - 50 environ pour le nœud A-V,
 - 40 - 35 pour la zone nodo-hisienne
 - 35 - 30 pour la partie distale des branches ou le réseau de Purkinje

Ces rythmes de substitution physiologiques mettent du temps à se mettre en route et peuvent prendre plusieurs secondes, d'où la possibilité de signes fonctionnels.

c. Conduction

→ A l'échelon de la cellule :

- les fibres cardiaques forment un syncytium fonctionnel ; les membranes ont une résistance élevée, alors que les disques intercalaires ont une résistance électrique plus faible ; la propagation de l'influx d'une cellule à l'autre est plus facile dans le sens longitudinal que transversal

- les fibres du nœud sinusal et du nœud A-V conduisent moins bien que les fibres du système de His Purkinje

→ A l'échelon du cœur entier :

- l'influx naît dans les cellules P du nœud sinusal, puis traverse la jonction sino-auriculaire, puis atteint les cellules auriculaires ;

- l'onde d'excitation progresse de proche en proche de façon radiaire et envahit l'ensemble des oreillettes, (OD avant OG, environ 1m/sec) puis parvient au nœud A-V : onde P

- dans le Nœud A-V, l'onde d'excitation est très ralentie, 5 à 20 cm/sec, avec une conduction décrémente (diminution d'amplitude du PA, et de la vitesse de la phase 0) : dernière partie de l'espace PR

- dans le Faisceau de His, la conduction s'accélère (1m/sec pour le tronc, et 3-4m/sec pour les branches)

- activation du myocarde commun ventriculaire :
 - * l'activation progresse de l'endocarde vers l'épicarde, et atteint les cellules contractiles du myocarde commun
 - * les 3 points d'émergence les + précoces correspondent aux terminaisons des hémis branches et de la branche droite ; le septum est donc activé de la portion proximale vers la pointe, puis les parois libres sont activées de la pointe vers la base du cœur
- Conduction rétrograde
- les périodes réfractaires augmentant tout le long du tissu nodal, cela empêche normalement une excitation rétrograde
- un stimulus peut être propagé de manière rétrograde, après la fin de la période réfractaire, mais avec une vitesse légèrement plus lente qu'en antérograde

C. Influences du système nerveux végétatif

→ *Stimulation sympathique, ou drogues bêta adrénergiques :*

- augmentation de la pente de dépolarisation diastolique spontanée, accélération de la fréquence, ++ le nœud sinusal - accélération de la conduction

→ *Drogues bêta bloquantes :* ralentissement de fréquence et de conduction A-V

→ *Stimulation para sympathique, ou drogues vagomimétiques :*

- diminution de la fréquence cardiaque
- ralentissement de la conduction dans le nœud A-V

→ *Atropine :* effet opposé

II. L'ECG

A. Généralités

Représentation graphique de l'activation électrique du cœur à l'aide d'un électrocardiographe.

Cette activité est recueillie sur un patient allongé, au repos, par des électrodes posées à la surface de la peau. Ces électrodes enregistrent des signaux électriques (déflexions) dans au moins douze dérivations, dont six dans le plan frontal (électrodes frontales) et six dans le plan horizontal (électrodes précordiales).

L'activité électrique peut être enregistrée et reproduite sur papier millimétré. Un tracé ECG standard correspond généralement à 10 sec. L'étalonnage usuel du signal ECG est $1 \text{ mV} = 10 \text{ mm}$ et la vitesse de déroulement du papier millimétré de 25 mm/sec.

Ce petit enregistrement de dix secondes de l'activation électrique du cœur contient parfois une merveille de renseignements. Il est l'outil du diagnostic de très nombreuses maladies cardiaques ou extracardiaques. Il est le point de départ du traitement de nombreuses maladies parfois mortelles. Il est indispensable partout et encore plus dans certaines parties du monde.

Les renseignements fournis par la description de l'ECG doivent être couplés aux données cliniques en vue de l'interprétation. C'est un outil diagnostique spécifique, mais assez peu sensible, dont la performance est variable selon les indications.

B. Réaliser un ECG

1. le réglage de l'appareil

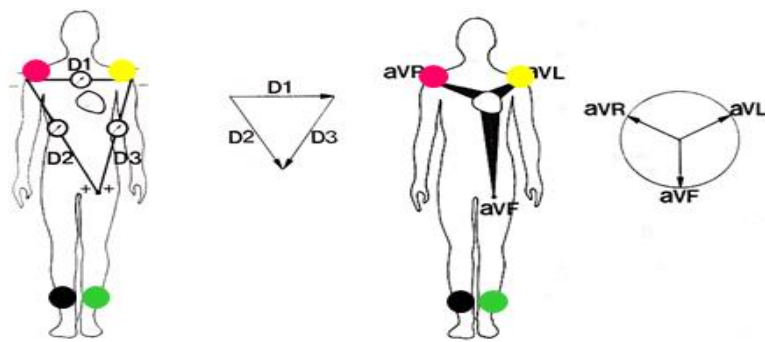
- Vérifier que la ligne isoélectrique soit au centre du papier enregistreur (selon le type d'appareil).
- Vérifier que la vitesse d'enregistrement soit de 25mm/seconde.
- Vérifier que l'amplification soit à 1mV.
- Enclencher les filtres selon la qualité du tracé.
- Si malgré les filtres et/ou le relâchement musculaire optimal du patient le tracé reste perturbé, connecter l'appareil à une autre prise.

2. Préparation du patient

- Informer le patient.
- Se frictionner les mains avec la solution hydro-alcoolique.
- Installer confortablement le patient.
- Dégraisser la peau à l'eau et au savon, bien sécher, tondre si nécessaire.
- Se frictionner les mains avec la solution hydro-alcoolique.
- Mouiller les électrodes avec un peu d'eau ou avec le spray ou mettre de la pâte conductible sur la peau
- Placer les électrodes en respectant les repères squelettiques :

3. Placement des électrodes

- Dérivations périphériques ou du plan frontal : D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF.



Les électrodes sont placées :

- Rouge : bras droit.
- Jaune : bras gauche.
- Noir : jambe droite.
- Vert : jambe gauche.

Figure 3: Disposition des électrodes périphériques et des 6 dérivations du plan Frontal

Dérivations précordiales ou horizontales :

V1 : 4e espace intercostal au bord droit du sternum.

V2 : 4e espace intercostal au bord gauche du sternum.

V3 : sur le milieu de la ligne V2-V4.

V4 : 5e espace intercostal gauche sur la verticale médio-claviculaire.

V5 : 5e espace intercostal sur la ligne axillaire antérieure gauche.

V6 : 5e espace intercostal sur la ligne axillaire moyenne gauche.

Dérivations complémentaires précordiales : Ces dérivations viennent compléter l'ECG standard 12 dérivations notamment en pratique courante dans le bilan d'extension de l'infarctus du myocarde.

-Electrodes précordiales complémentaires droites (Intérêt notamment dans l'infarctus droit et dans l'hypertrophie ventriculaire droite):

V3R (à mi-distance entre V1 et V4R)

V4R (5ème espace intercostal, ligne médio-claviculaire droite)

-Electrodes précordiales complémentaires postérieures (Intérêt dans l'infarctus postérieur et dans l'évaluation de l'extension d'un infarctus):

V7: même niveau horizontal que V4, ligne axillaire postérieure

V8: même niveau horizontal que V4, pointe de l'omoplate

V9: même niveau horizontal que V4, entre V8 et les épineuses postérieures du rachis

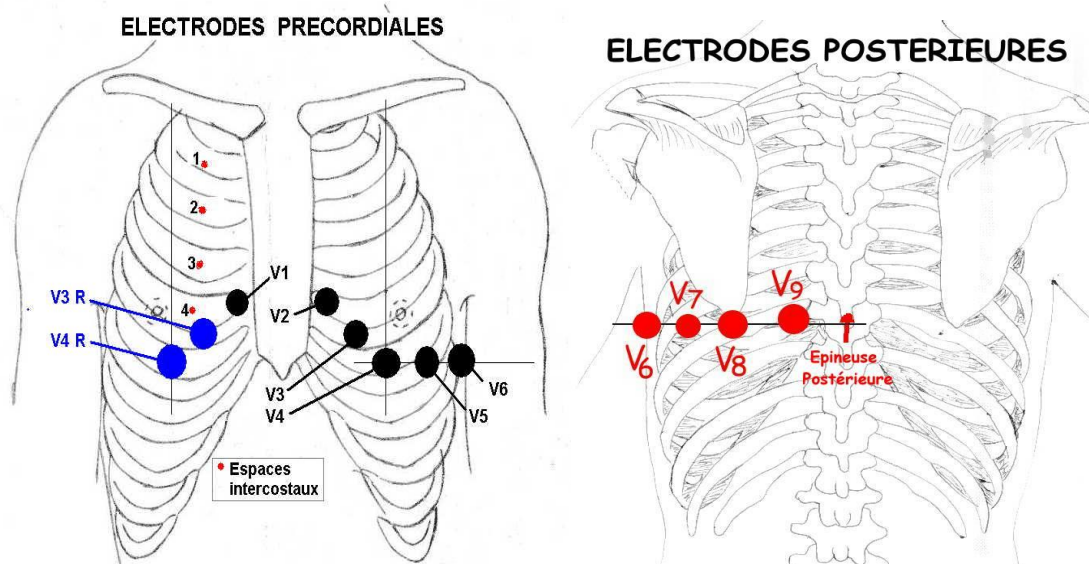


Figure 4: Disposition des électrodes périphériques.

C. Analyse de L'ECG

Doit être méthodique et rigoureuse.

Il faut d'abord vérifier la qualité du tracé (stabilité de la ligne de base, absence d'artéfacts), l'étalonnage ($1 \text{ mV} = 10 \text{ mm}$) et la vitesse de déroulement du papier (25 mm/s), le choix du filtre, la position des électrodes, le nom du patient et la date.

Il faut ensuite s'enquérir du ou des symptômes ou situation motivant la demande, de l'âge, du sexe et parfois de l'ethnie, des conditions d'examen (demi-assis, couché...), de la morphologie de la cage thoracique, de pathologies ou d'une prise de médicament(s) à retentissement possible sur le cœur et de l'existence d'un stimulateur cardiaque. Toutes ces informations sont utiles, mais biaisent parfois l'interprétation (« biais d'expectation »).

Puis, il faut lire le tracé comme un livre, de haut en bas puis de gauche à droite, c'est-à-dire commencer par les dérivations frontales puis les dérivations précordiales et terminer par le tracé long d'une ou plusieurs dérivations (en général 10 secondes prévues en bas de page par les constructeurs).

➔ Vérification de l'absence d'erreur dans la position des électrodes

a – onde P et complexe QRS positif en DI : P-QRS en DI doit ressembler à V6 (un complexe QRS négatif en DI et V6 est possible)

b – pas de dérivation frontale nulle

c – croissance harmonieuse de R de V1 à V4(V5) puis décroissance jusqu'en V9

d – croissance habituelle de S de V1 à V2 puis décroissance jusqu'en V6

➔ Commencer l'interprétation :

- ✓ Rythme
- ✓ Fréquence
- ✓ Axe du cœur
- ✓ Troubles de conduction
- ✓ Hypertrophies
- ✓ Signes d'ischémie

D. ECG normal :

ECG en rythme sinusal entre 60 et 100/mn, dont aucune déflexion ni aucun segment n'est anormal. Les ECG strictement normaux sont exceptionnels, car il existe des nombreuses variantes ECG de la normale.

Les 12 critères d'un ECG normal :

1. L'onde P sinusale est positive en DI-DII (en dôme) et négative en AVR
2. Une seule onde P sinusale précède chaque QRS ($DII \leq 2,5 \text{ mm}$ et $< 0,12 \text{ s}$)
3. La fréquence sinusale est comprise entre 60-100/mn
4. L'intervalle P-R (ou P-Q) a une durée constante (0,12 à 0,20 s)
5. Les QRS ont un axe frontal entre -30° à 90° (les QRS DI-DII sont ≥ 0)
6. Les QRS sont tous fins (durée QRS $\leq 0,11 \text{ s}$)
7. Il n'y a pas d'onde Q (mais il doit exister une micro-onde q en V5-V6 et il peut exister une micro-onde q fine en frontales, voire QS en DIII)
8. Les QRS ont un aspect rS en V1 et qR en V6 (R croît de V1 à V4 et S de V1 à V2)
9. Les QRS ont des amplitudes de R et de S modérées (indices d'HVG négatifs)
10. Le segment ST est isoélectrique au segment PQ (sus-décalage possible : variantes)
11. L'onde T est asymétrique et positive (sauf en VR et V1 et parfois en DIII-VL)
12. et son amplitude maximum $< 2/3$ du QRS et minimum $> 10\%$ de R

E. Mesurer L'intervalle QT

- Lire sur la dérivation II. Si elle n'est pas lisible, utiliser la dérivation V2 ou V3. Ou la dérivation où l'intervalle QT est le plus long.
- Mesurer sur plusieurs battements successifs, et garder la valeur maximum
- Dessiner la ligne de base, de préférence en se référant à la ligne de base au niveau de l'espace PR.
- Dessiner une tangente sur la partie la plus pentue de la fin de l'onde T, la fin de l'intervalle QT se trouve à l'intersection des 2 lignes.

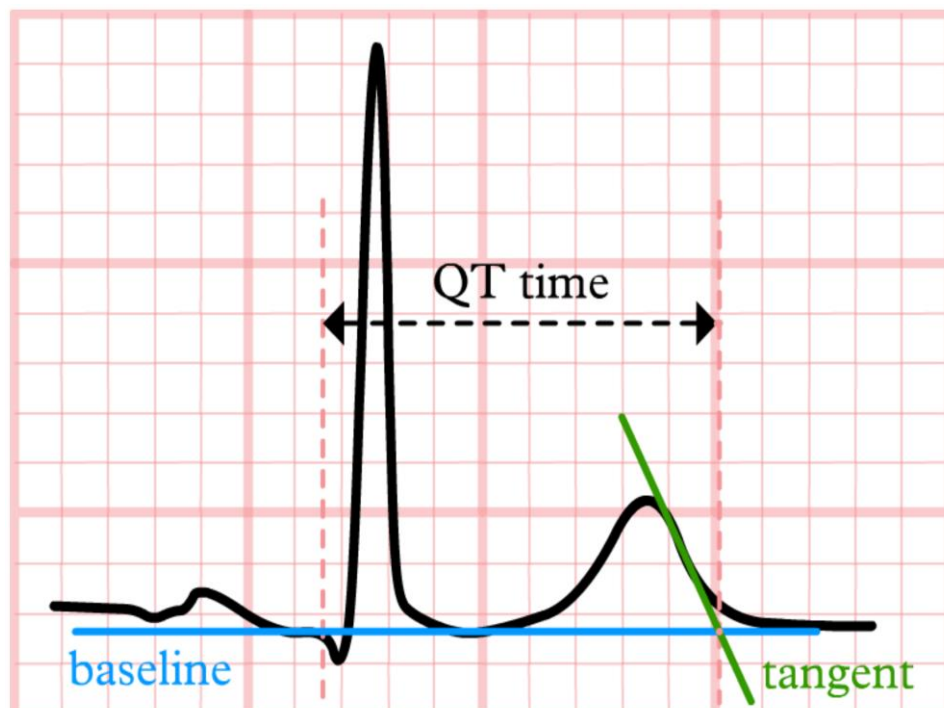


Figure 5: Technique de mesure de l'intervalle QT par la méthode de la Tangente

F. Corriger l'intervalle QT = QTc

L'intervalle QT est modifié par la fréquence cardiaque, le sexe, l'âge, la largeur du QRS et les variations circadiennes. La correction classique se fait en rapport avec la fréquence cardiaque, pour la ramener à un intervalle avec une fréquence cardiaque de 60/min, et avec la formule de Bazette. Cette formule surestime l'intervalle si la FC > 100/min, et le sous-estime en cas de FC < 60/min. Dans ces derniers cas, les corrections de Fredericia et Framingham sont plus précis.

FORMULE DE BAZETTE :
$$QTc = QTm / \sqrt{RR} = QTm / \sqrt{1/FC}$$

FORMULE DE FREDERICIA :
$$QTc = QTm / \sqrt[3]{RR}$$

En cas de QRS élargi , le QTc doit prendre en considération la largeur du QRS , en adoptant la formule suivante : **QTc adapté = QTc - (QRS - 100ms)** (5) (6)

En cas de Fibrillation Atriale , la formule de Fredericia est appliquée sur la dérivation DII à partir du RR moyen de la mesure ECG automatisée pour le calcul du QTc. (7)

➔ Le QTc est considéré comme allongé s'il est > 450 ms chez l'Homme et à 460ms chez la femme. L'allongement est considéré comme majeur au-delà de 500ms.

III. QT long et genèse de la torsade de pointe

A. QT LONG

Le syndrome du QT long, qu'il soit acquis ou génétiquement déterminé, est caractérisé par une prolongation de l'intervalle QT à l'ECG et est associé à une augmentation du risque d'arythmie sous forme de torsades de pointe et d'une mortalité accrue.

La prolongation de l'intervalle QT résulte d'une dysfonction des canaux ioniques et des protéines impliquées dans la repolarisation du myocarde. L'intervalle QT se mesure du début du complexe QRS, qui correspond au début de la dépolarisation ventriculaire, à la fin de l'onde T, qui signe la fin de la repolarisation du ventricule. L'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) est considéré comme prolongé lorsqu'il est supérieur à 450 ms chez l'homme et 460 ms chez la femme, ces valeurs ayant été définies dans une population adulte normale. Le risque de TdP est considéré comme étant significatif lorsque le QTc est prolongé au-delà de 500 ms.

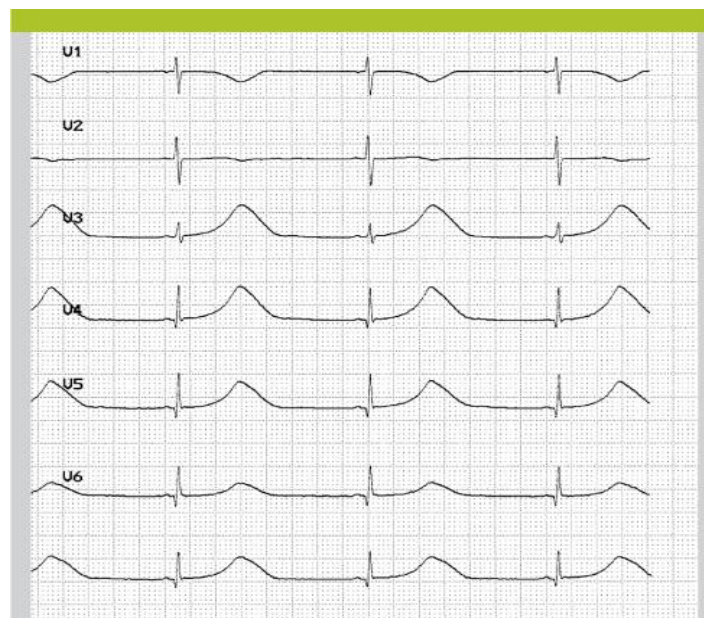


Figure 6: ECG d'un patient présentant un allongement du QT

B. Syndrome du QT long congénital :

La définition du SQTL donnée par le dernier consensus [1] datant de 2013, qui dit que le SQTL est diagnostiqué :

- Lorsque le score de Schwartz $\geq 3,5$ en l'absence de cause secondaire d'allongement du QT,

OU

- en présence sans équivoque d'une mutation pathogénique d'un des gènes du SQTL,

OU

- en présence d'un QTc $\geq 500\text{ms}$ de façon répétée sur des tracés 12 dérivations en l'absence de cause secondaire d'allongement du QT (8)

Tableau 1: Score de Schwartz

Données ECG	Points
A – QTc	
≥ 480 ms	3
460-479 ms	2
450-459 ms (masculin)	1
B – QTc ≥ 480 ms à la 4 ^{ème} minute de récupération du test d'effort	1
C – Torsade de pointes	2
D – Alternance onde T	<u>1</u>
E – T double bosse dans 3 dérivations	1
F – Bradycardie / âge	0.5
Histoire clinique	Points
A - Syncope	
Avec stress	2
Sans stress	1
B - Surdité congénitale	0.5
Antécédents familiaux	Points
A - Membres de la famille avec SQTL	1
B – MS < 30 ans chez les apparentés 1 ^{er} degré	0.5
SCORE	
�� 1 point : faible probabilité de SQTL	
1.5 �� 3 points : probabilité intermédiaire de SQTL	
> 3 points : probabilité élevée	

Le SQTL – aussi appelé SQTL congénital pour éviter les ambiguïté par rapport à un allongement du QT acquis – est du    une mutation génétique qui se transmet dans la majorité des cas sur un mode autosomique dominant. Ce n’est pas une maladie si rare que   a, puisqu’elle concernerait jusqu’à 1 naissance sur 2000 (9). Il y en a 3 principales qui constituent à elles seules plus de 90% des SQTL, dits SQTL majeurs.

1. Les syndromes majeurs

Selon le gène incriminé, on parle de SQTl de type 1, 2 ou 3. Ce qui est remarquable c'est que selon le type, **la clinique** (10), **l'aspect ECG** (11) de la repolarisation ET **le traitement** (12) diffèrent :

a. Le SQTl type 1 :

(lié à la mutation du gène KCNQ1, environ 1/2 SQTl) **provoque des troubles du rythme survenant préférentiellement pendant un effort (notamment la natation). Il peut être caché au repos et ne se révéler qu'à l'effort en se manifestant par une mauvaise adaptation de la longueur du QT à l'élévation de la fréquence cardiaque, d'où une tendance particulière aux troubles du rythme dans ce contexte. C'est une présentation traître qui fait qu'on ne peut pas écarter un SQTl devant un QTc normal sur un tracé (surtout au repos). (13)** La forme homozygote de cette mutation donne un syndrome de JLN avec une surdité congénitale et des troubles du rythme plus sévères.

L'aspect typique de la repolarisation est une **onde T ample à base large en forme de tente** dont le sommet part un peu vers la droite. Chez les jeunes enfants cet aspect est plus criant.

Bien que le QTc puisse être normal au repos, la morphologie de la repolarisation peut faire suspecter un SQTl même avec un QTc non allongé (d'où l'importance de s'attacher aussi à la morphologie) (14)

De façon **commune aux SQTl des BAV 2:1** peuvent être associés. (15)

En plus d'une surveillance de l'ionogramme et de chercher une contre-indication de médicaments pouvant allonger le QT, le traitement de premier ligne est un **bêta-bloquant** (propranolol ou nadolol), les patients porteurs du SQTl1 sont ceux qui y répondent le mieux. Le sport de compétition ainsi que la natation sont contre-indiqués.

Dans les formes sévères (par exemple en cas de syndrome de JLN) une **dénervation sympathique cardiaque gauche (DSCG)** ou un **défibrillateur automatique implantable (DAI)** peuvent être proposés en raison du risque plus important.

b. Le SQTL type 2 :

(lié à la mutation du gène KCNH2, environ 1/3 des SQTL) **provoque des troubles du rythme lors d'une émotion forte ou d'un bruit soudain (ou autre événement provoquant une libération abrupte de catécholamines).** Le postpartum étant une période particulièrement à risque pour les femmes porteuses d'un SQTL type 2 en raison des changements hormonaux, du manque de sommeil et des réveils brusques causés par le cris du bébé. (16)

L'aspect typique de la repolarisation est une **onde T bifide**, pas forcément dans toutes les dérivations, et avec une présentation assez variée : chez certains patients les ondes T seront franchement bifides, chez d'autres ce sera beaucoup plus subtile au point de confondre avec une morphologie T-U classiquement retrouvée dans l'hypokaliémie.

Le traitement est sensiblement le même que pour le SQTL1, les patients porteurs du SQTL2 répondent un peu moins bien aux **bêta-bloquants** que les SQTL1. Une attention toute particulière doit être portée à la kaliémie (les hypokaliémies étant particulièrement à risque), ce qui peut motiver une **supplémentation en potassium** ainsi que la prescription de **diurétiques épargneurs potassiques** (Ex : spironolactone).

Il est aussi recommandé de s'isoler de sources de bruit soudain chez les porteurs de SQTL2, ainsi que d'aviser leur entourage de les réveiller en douceur.

Les formes sévères peuvent aussi nécessiter une **DSCG** ou un **DAI**.

c. Le SQT1 type 3 :

(lié à la mutation du gène SCN5A, environ 1/10 des SQT1) **provoque des troubles du rythme au repos, en particulier pendant le sommeil. Cependant le QTc a tendance à se raccourcir à l'effort (voire excessivement). Aussi les événements cardiaques sont moins fréquents mais plus souvent mortels que dans les SQT1 et 2.**

L'aspect typique de la repolarisation est une **onde T pointue de démarrage très tardif et parfois biphasique**. C'est d'ailleurs un aspect similaire à celui retrouvé lors des hypocalcémies. (17)

Les patients porteurs d'un SQT3 sont les moins répondeurs au **bêta-bloquants**, ainsi des associations avec des **antagonistes des canaux sodiques** (mexilétine ou ranolazine) ont été essayées et semblent utiles pour certaines mutations du gène SCN5A.

Les formes sévères peuvent aussi nécessiter une **DSCG** ou un **DA**.

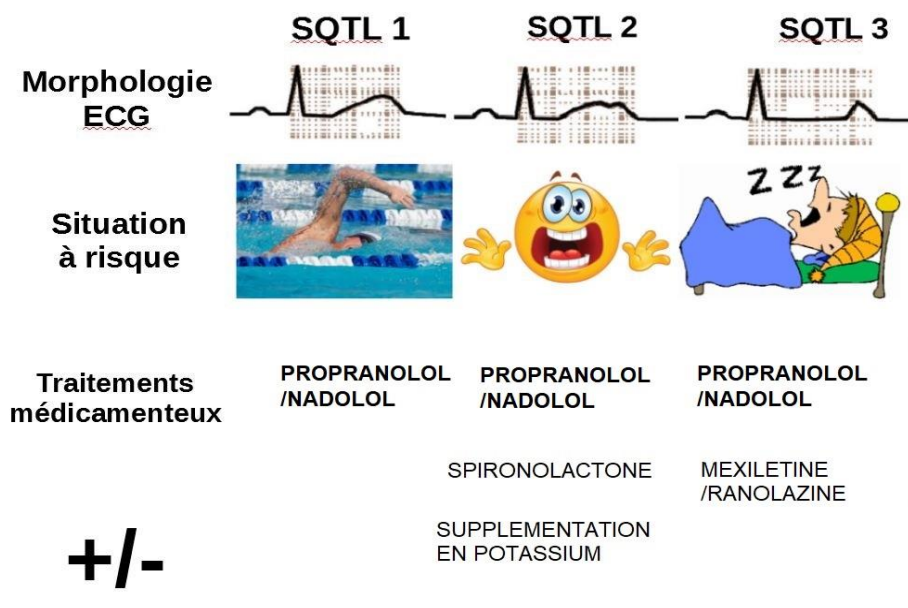


Figure 7: Figure résumant les aspects ECG, les situations à risque et les traitements médicamenteux indiqués dans les différents types de SQT1

2. Les autres syndromes

**Tableau 2: tableau résumant la quinzaine de types connus de syndrome du QT long:
d'après Mizusawa, Circulation Journal 2014**

LQTS type	Gene	Protein	Current	Frequency (%)
Romano-Ward				
LQT1	KCNQ1	Kv7.1	↓ I _{Ks}	40–55
LQT2	KCNH2	Kv11.1	↓ I _{Kr}	30–45
LQT3	SCN5A	Nav1.5	↑ I _{Na}	5–10
LQT4	ANKB	Ankyrin	↓ Coordination of Ncx, Na/K ATPase	Rare
LQT5	KCNE1	MinK	↓ I _{Ks}	Rare
LQT6	KCNE2	MiRP1	↓ I _{Kr}	Rare
LQT7	KCNJ2	Kir2.1	↓ I _{K1}	Rare
LQT8	CACNA1C	Cav1.2	↑ I _{Ca}	Rare
LQT9	CAV3	Caveolin 3	↑ I _{Na}	Rare
LQT10	SCN4B	Sodium channel β4-subunit	↑ I _{Na}	Very rare
LQT11	AKAP9	Yotiao	↓ I _{Ks}	Very rare
LQT12	SNTA1	Syntrophin-α1	↑ I _{Na}	Very rare
LQT13	KCNJ5	Kir3.4	↓ I _{K-Ach}	Very rare
LQT14	CALM1	Calmodulin 1	Dysfunctional Ca ²⁺ signaling	Rare
LQT15	CALM2	Calmodulin 2		Rare
Jervell and Lange-Nielsen				
JLN1	KCNQ1	Kv7.1	↓ I _{Ks}	Rare
JLN2	KCNE1	MinK	↓ I _{Ks}	Rare

Les SQTl mineurs sont globalement beaucoup plus rares. On peut les diviser en deux catégories :

- les SQTl rattachables à un SQTl majeur parce que concernant le même courant (par exemple le SQTl5 au type 1 via I_{Ks} ou le SQTl6 au type 2 via I_{Kr}) (18);
- quatre maladies systémiques dont (18) :

•le **syndrome de l'ankyrine-B** (SQTL4) se manifeste par une dysfonction sinusale, des épisodes de FA et une mauvaise adaptation (et donc des troubles du rythme) à l'effort,

•le **syndrome d'Andersen-Tawil** (SQTL7) est caractérisé physiquement par la triade oreilles bas implantées-micrognathie-clinodactylie (déviation latérale des doigts) ainsi que par des paralysies périodiques, l'aspect ECG est remarquable avec de fréquentes ESV (au repos comme à l'effort), des accès de tachycardie ventriculaire (TV) bidirectionnel et des ondes U amplifiées à l'effort (19),

•le **syndrome de Timothy** (SQTL8) dont seulement quelques dizaine de cas ont été décrits dans le monde se traduit en plus de l'allongement du QT en autres par des troubles du spectre autistique, une syndactylie ainsi que des cardiopathies congénitales et des accès de TV (15) l'espérance de vie n'est que de quelques années (20),

•le **syndrome des arrêts cardiaques infantiles récurrents** (SQTL14 et 15) qui s'accompagne d'allongement extrême du QT > 600 ms et d'un retard du développement psychomoteur avec des crises et des arrêts cardiaques récurrents pendant la petite enfance.

C. Torsade de pointe

Tachycardie ventriculaire polymorphe de courte durée décrite pour la première fois en 1966 par un français, F. **Dessertenne** .

Les torsades de pointes s'accompagnent habituellement d'une **syncope**, mais peuvent être asymptomatiques. Le risque majeur est la transformation en **fibrillation ventriculaire**.

1. Electrogénèse

Cette TV est particulière en raison de la rotation en torsade des complexes ventriculaires, une durée non soutenue (< 30 sec) et une prolongation de l'intervalle QT en rythme sinusal.

- Le substrat électrophysiologique est l'allongement et l'inhomogénéité des périodes réfractaires liée à l'intervalle QT long acquis et/ou congénital.

- La gâchette est une extrasystole ventriculaire qui survient au milieu de l'onde T en période vulnérable et qui dépolarise une partie du myocarde hyperexcitable jusqu'à la propagation de l'influx dans une portion du myocarde en période réfractaire.

- Les modulateurs péjoratifs sont une fréquence cardiaque lente et les facteurs prolongeant le QT (ex. Hypokaliémie, hypomagnésémie, substance ou médicament avec effet stabilisant de membrane, ischémie myocardique aiguë, myocardite, Takotsubo, ischémie cérébrale, maladie de Steinert etc) .

L'association d'un QRS sinusal (1) avec une **extrasystole ventriculaire à couplage court** (2) est suivie par un repos compensateur et un **allongement du QT** du complexe sinusal suivant (3).

L'allongement du QT (déjà long de base) favorise la torsade qui survient lorsqu'une autre ESV (4) tombe au **sommet de l'onde T**, dans la **période vulnérable** de la repolarisation ventriculaire (**phénomène R/T**)

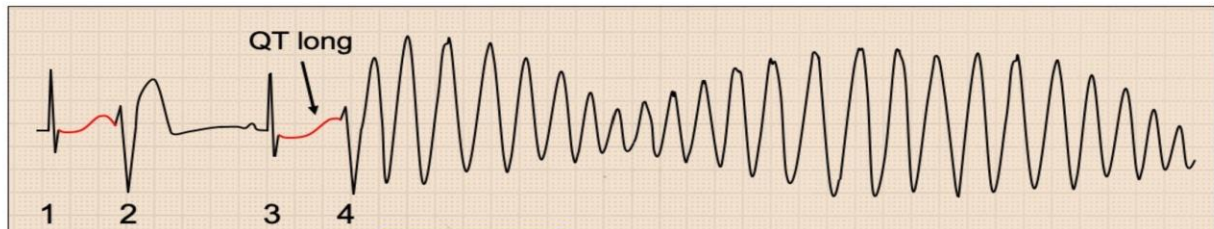


Figure 8: Genèse de la Torsade de pointe lors d'un syndrome du QT long

La torsade typique débute en rythme sinusal par une première **extrasystole ventriculaire** (ESV) à couplage court (ou « complexe particulier de Dessertenne ») suivie, après un « **repos compensateur** », d'un complexe sinusal à couplage long, ce qui prolonge encore l'intervalle QT, à la suite duquel une seconde ESV tombe au sommet de l'onde T ce qui déclenche la torsade.

- La fréquence ventriculaire varie entre 200 et 250/min pendant généralement moins de 30 secondes. Les torsades peuvent être incessantes (1 ou 2 par minute) ou intermittentes avec des accalmies trompeuses entre les accès.

- Les complexes QRS sont peu discernables, leur amplitude varie progressivement, et tous les 5 à 10 complexes leur axe change, le sommet de l'onde R semblant tourner autour de la ligne isoélectrique selon une rotation progressive et cyclique.

- L'apparence est celle d'un flutter ventriculaire plus lent, avec des pointes qui s'inversent régulièrement de sens.

- Un intervalle QT long inter-critique est indispensable au diagnostic.

Toute séquence qui réalise un couplage court-long-court à l'origine d'une prolongation exagérée de l'onde T-U peut déclencher une torsade par les oscillations du potentiel de membrane cellulaire en phase 4 qu'elle provoque à l'origine d'ESV. Les torsades pause-dépendante (pause-dépendent torsades) sont donc favorisées par les variations rapides de durée de l'intervalle R-R (bradycardie sinusale, dysfonction sinusale et bloc AV, extrasystoles)

Au cours du QT long congénital, le QT peut s'allonger brutalement sous l'action accrue du tonus sympathique ce qui reproduit la séquence de couplage court-long-court et favorise la torsade (catecholamine-dependent torsades). La pause qui précède la torsade n'est donc pas habituelle. En revanche, une onde U proéminente et une alternance des ondes U (ou T) sont des signes prémonitoires.

NB. Certaines torsades surviennent sur syndrome du QT court (idiopathique ou digitalique).(21)

2. Traitement :

Le traitement des torsades de pointes recommandé par l'AHA en 2015 (et l'ESC 2017) repose sur :

- Sevrage du médicament responsable et correction des anomalies métaboliques (Classe I)

- Magnésium (2 g de sulfate injectés en 10-20 minutes) si allongement du QT (Classe I)
- Isoprénaline recommandée (en perfusion continue, Isuprel® 0,5 mg/h à la seringue électrique) en cas de torsades pause-dépendantes (bradycardies sévères) dans l'attente d'un entraînement électro-systolique (Classe I) L'isoprénaline à dose suffisante pour accélérer la FC au-dessus de 80-100/min, ce qui entraîne de fait un raccourcissement de l'intervalle QT .
- Entraînement électro-systolique (100 à 120/mn) en phase aiguë à long terme en cas de torsade due à une bradycardie ou un bloc (Classe I) ou en cas de récurrences de torsades pause-dépendante éventuellement en association avec un traitement bêtabloquant, notamment en cas de bradycardie sinusale (Classe I)
- Un apport de potassium pour une kaliémie ≥ 4 mmol/l (4-5 mmol/l) et de magnésium pour une magnésémie proche de 2 mmol/l est bénéfique (Classe I)
- Le choc électrique n'est légitime que si la torsade de pointe laisse place à une fibrillation ventriculaire. (22)

IV. COVID-19 :

La **maladie à coronavirus 2019** , ou la ou le **Covid-19** , est une maladie infectieuse émergente de type zoonose virale causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux, la fatigue et la gêne respiratoire. Dans les formes les plus graves, l'apparition d'un SDRA peut entraîner la mort, notamment chez les personnes plus fragiles du fait de leur âge ou en cas de comorbidités. Une autre complication mortelle est une réponse exacerbée du système immunitaire inné (choc cytokinique).

Une perte brutale de l'odorat (anosmie), associée ou non à une perte du goût (agueusie), est une manifestation relativement fréquente et parfois révélatrice de l'infection par le SARS-CoV-2.

Il existe un taux important de formes asymptomatiques. La transmission interhumaine se fait surtout par gouttelettes respiratoires et aérosolisation (23), lorsqu'une personne respire dans un même lieu clos ou à proximité immédiate d'autres personnes. La transmission augmente en intérieur mal ventilé et lorsque la personne infectée tousse, éternue, parle ou chante. La transmission indirecte par surface contaminée, bien que possible, n'a pas été formellement démontrée (24). La période d'incubation est en moyenne de 5 à 6 jours, avec des extrêmes pouvant aller de deux à 14 jours.

Une proportion importante de personnes infectées, notamment d'enfants, ne présente que peu ou pas de symptômes mais peut néanmoins transmettre la maladie. De plus, il a été établi que, chez les personnes symptomatiques, la contagiosité peut précéder les symptômes de 2 à 3 jours et qu'elle serait maximale durant les premiers jours de la maladie.

La maladie touche principalement les personnes âgées, l'âge moyen des décès dus à la Covid-19 étant de 81 ans.

A. Structure du SARS-CoV-2

1. Génome

Le SARS-CoV-2 est un nouveau *betacoronavirus* ; virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb (25) (Fig. 9 A). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de *orf1a* et *orf1b*) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale (26). Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E)—ainsi que la protéine de capsid (N).

2. Structure du virus

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire.(27)

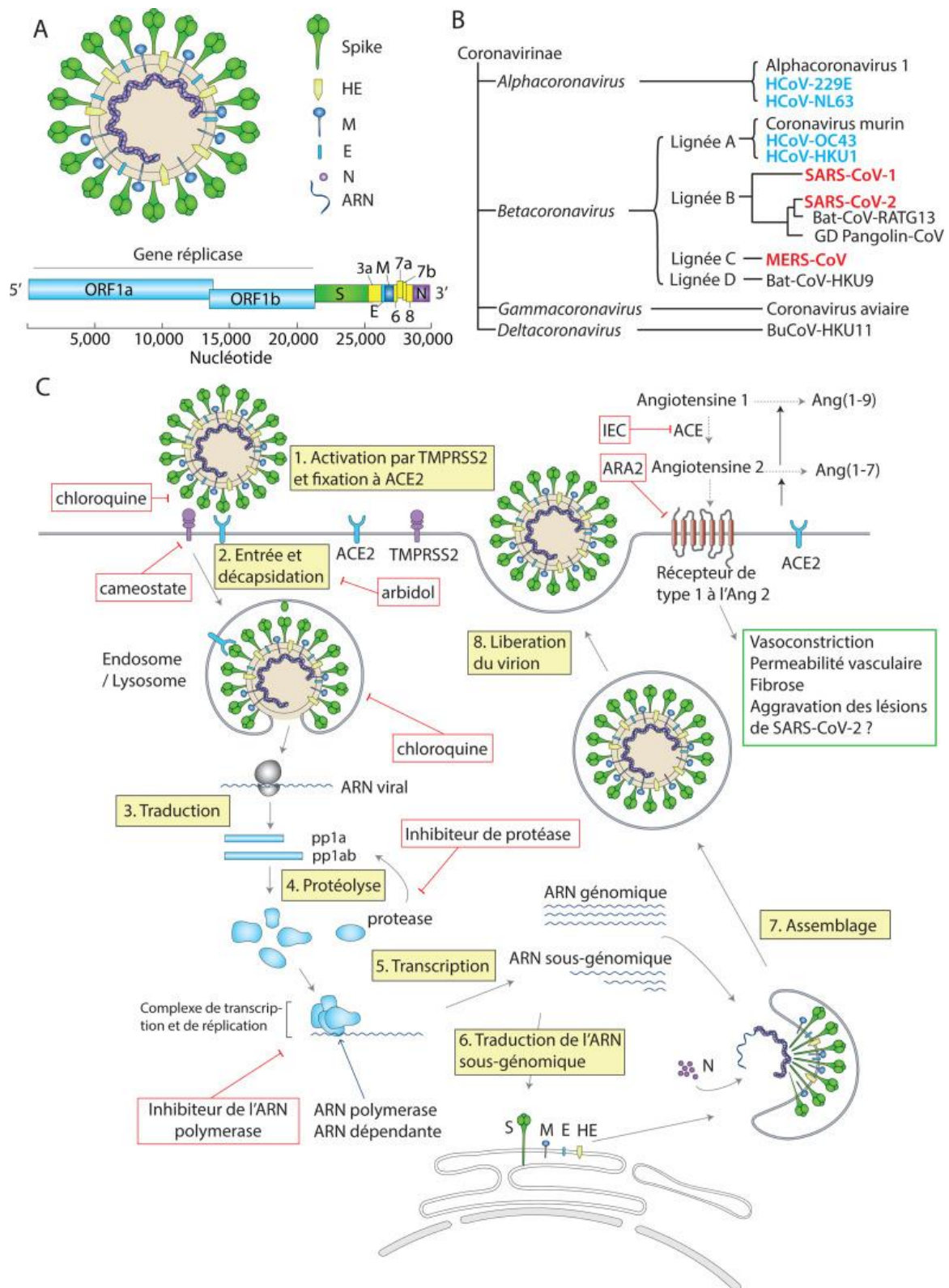


Figure 9: Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2 (27)

B. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication

1. Voies de transmissions:

a. Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (28).

b. Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles (29) et le sang des patients infectés (29),(30), (31),(32). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles (31) et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (33), il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (34). Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (32).

2. Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte (35), (36) (**Fig. 9c**). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire (26), (37). Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) (38). Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine (39) permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale (40) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (29).

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (41).

3. Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux poly-protéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendante) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (26), (37). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-

génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (37).

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Nous proposons ici un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19.

4. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

La première stratégie vise à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule en jouant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire.

Inhibiteur de TMPRSS2 : l'inhibition de TMPRSS2 par le camostatate, réduit significativement l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 in vitro (38) et fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Umifenovir (Arbidol) : agissant par inhibition de la fusion du virus avec la membrane cellulaire (42), l'Arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 in vitro (43). Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Chloroquine et Hydroxy-chloroquine : en plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxy-chloroquine inhibent la réplication de nombreux virus in vitro dont le SARS-CoV-2 (44),(45). Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et

augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus (46). Par ailleurs, des données in vitro suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du SARS-CoV-1 (47). En clinique, les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure définitivement quant à leurs efficacités en l'absence d'essais randomisés, même si une étude observationnelle prospective incluant 1446 patients hospitalisés ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou l'intubation entre les patients traités ou non par hydroxy-chloroquine, après ajustement à l'aide d'un score de propension (48), (49), (50). Par ailleurs, l'élargissement de l'intervalle QTc observé lors de l'utilisation de fortes posologies (600 mg deux fois par jour) doit inciter à la prudence, notamment lors de l'association avec l'azithromycine et l'Oseltamivir (51).

Chlorpromazine : en 2014, de Wilde et al., avaient montré in vitro que la chlorpromazine, un neuroleptique découvert en 1951, inhibait la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV (52). Cet effet serait lié à l'inhibition clathrine-dépendante de l'endocytose virale. Un essai est en cours pour déterminer son intérêt clinique potentiel.

Nicotine : la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques ont conduit certains auteurs à suggérer un rôle protecteur de la nicotine. L'hypothèse avancée est que, se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARS-CoV-2, la nicotine rentre en compétition avec le virus et limite les manifestations neurologique et inflammatoire de la maladie (53). Il doit être noté que, à l'heure actuelle, ni l'utilisation du nAChR par le virus, ni l'effet protecteur de la nicotine ne sont démontré in vitro ou in vivo et qu'il n'existe pas de preuve histologique de la neuro-invasion du SARS-CoV-2.

5. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité in vitro contre le SARS-CoV-1 (54) et le SARS-CoV-2 (55). En particulier, le lopinavir/ritonavir a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité (54). Dans le cas de la COVID-19, un essai prospectif randomisé ouvert incluant 199 patients n'a pas retrouvé d'efficacité clinique ni de différence sur la clairance virale (56). Un autre traitement anti-protéase du VIH, le Darunavir, fait l'objet de plusieurs essais cliniques bien qu'une étude menée par son fabricant ne rapporte aucune efficacité notable in vitro .(57)

6. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le Favipiravir, prodrogue d'un analogue nucléotidique inhibant l'ARN polymérase virale, est actif in vitro contre le SARS-CoV-2 (44). De même, le Remdesivir, une prodrogue métabolisée en analogue nucléosidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 in vitro (44), (58) mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure (59), (60). Enfin la Ribavirine, un analogue de la guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité in vitro limitée contre le SARS-CoV-2 (44).

7. Autres stratégies antivirales

Interférons de type I (INF-I) : les INF-I sont des cytokines au rôle majeur dans la réponse immunitaire antivirale. Ils inhibent la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV in vitro, particulièrement l'INF- β , en synergie avec d'autres traitements comme le lopinavir/ritonavir. Si des essais sont en cours dans la COVID-19, il convient de rappeler que la maladie semble être largement tributaire d'une réaction immune dérégulée et on pourrait imaginer que, administrés tardivement, les INF se révèlent délétères (61), (62). Néanmoins, la réplique virale semble plus intense et prolongée dans les cas d'infection sévère (32) et une étude portant sur 50 patients a mis en évidence une altération de la réponse INF-I chez les patients les plus sévères (63).

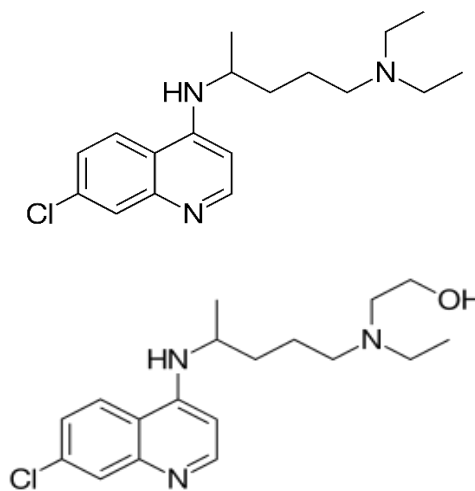
Inhibiteurs du Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : le récepteur du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 est l'ACE2, une protéase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine 1-7 à action vasodilatatrice, ainsi que l'angiotensine I en angiotensine 1-9 dénuée d'activité biologique connue. L'activité d'ACE2 provoque une diminution de la vasoconstriction, de la rétention sodée et des effets pro-fibrosant de l'angiotensine II. Comme le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 pourrait entraîner une diminution de l'expression d'ACE2 sur les cellules infectées, altérant ainsi la contre-régulation de l'angiotensine II, ce qui pourrait in fine participer à la pathogénie de la COVID-19 (64), (65), (66). Dans un modèle murin, l'injection de protéines S augmente l'activité du SRAA et majore les lésions pulmonaires provoquées par le SARS-CoV-1, qui peuvent être limitées par l'injection d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (64). De façon intéressante, dans une petite série de douze patients souffrant de COVID-19, le taux plasmatique d'angiotensine II était

corrélé à la charge virale et à la sévérité de l'atteinte pulmonaire (67). En revanche, bien que non démontrée chez l'homme, certains experts s'interrogent sur une possible augmentation de l'expression d'ACE2 liée aux bloqueurs du SRAA, ce qui pourrait théoriquement faciliter l'entrée du virus (66). Plusieurs études observationnelles de grandes envergures étudiant spécifiquement l'effet des inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ou antagoniste du récepteur à l'Ang-II [ARA2]) dans la COVID-19 n'ont pas mis en évidence d'association entre le traitement par IEC ou ARA2 et la mortalité intra-hospitalière (68), les formes sévères (69), (70) ou la probabilité d'infection (69), (70) par le SARS-CoV-2. De façon intéressante une étude a même mis en évidence une diminution de la mortalité associée à la prise d'IEC mais ce résultat devra être confirmé par des essais appropriés (68). Il apparaît donc qu'il n'existe aucun sur-risque documenté à la prise d'inhibiteur du SRAA sur la gravité de la COVID-19 et aucune raison d'interrompre ces traitements dont le bénéfice cardio-vasculaire est bien démontré. Des essais thérapeutiques sont en cours pour tester l'utilisation de molécules inhibitrices du SRAA en traitement ou en prophylaxie de la COVID-19. Le traitement par ACE2 recombinante constitue aussi une piste intéressante (71).

V. Chloroquine / Hydroxy-chloroquine

A. Généralités :

La chloroquine et l'Hydroxy-chloroquine font partie des amino-4-quinolèines, largement utilisées en tant qu'antipaludéens de synthèse, ces 2 molécules trouvent également leur place en Rhumatologie notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du Lupus érythémateux disséminé. Elles figurent sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé .



La chloroquine a été découverte en 1934 par Hans Andersag (72). Il figure sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (73)

L'utilisation de la Chloroquine et de l'hydroxy-chloroquine contre la Covid-19 est suggérée début 2020 par des études chinoises, puis par l'infectiologue français Didier Raoult (en association à l'azithromycine), ce qui avait conduit à son autorisation temporaire à titre dérogatoire dans plusieurs pays.

B. Activité anti-Covid19

Il s'agit d'un antipaludéen de synthèse, bloque l'activité virale en augmentant le pH endosomal, avec la démonstration in vitro d'une inhibition du virus SRAS-CoV2 (44),(74). Le 16 mars 2020, le professeur Didier Raoult expose les résultats positifs de ses essais cliniques : sur 24 patients atteints du coronavirus, les 3/4 étaient guéris en 6 jours après avoir reçu de la chloroquine et les résultats sont encore plus prometteurs avec l'association de l'hydroxychloroquine et l'Azithromycine (48). La chloroquine est désormais au cœur d'une vaste polémique, Le haut conseil de santé publique Français vient de l'autoriser pour soigner des "formes graves". Le ministère de la santé au Maroc en concertation avec le comité scientifique et technique du programme national de lutte contre le coronavirus a décidé le 23 mars 2020 d'adopter le protocole thérapeutique a base d'hydroxychloroquine (200mgx 3) et azithromycine (1g le premier jour puis 500 mg /j pendant 3 jours) dans les différents hôpitaux du royaume. Cette décision d'introduction précoce du traitement sous surveillance médicale est justifiée puisque dans les tableaux graves, il est exceptionnel de trouver le virus dans les prélèvements, et le SDRA est secondaire à la réaction inflammatoire massive provoquée initialement par le virus.

Ceci dit, la Chloroquine et son dérivé Hydroxylé sont ensuite écartées dans le cadre des soins d'urgence par certains, notamment le 15 juin par la FDA aux États-Unis (75), le 26 juin par la Corée du Sud, ainsi que par l'OMS (76) à la suite d'une série de résultats négatifs ou non probants de différentes études et essais cliniques. L'OMS précise cependant que les études visant les **patients non-hospitalisés**, ou la prise d'hydroxychloroquine en prévention, **ne sont pas interrompues**.

L'Hydroxychloroquine est toujours prescrit au Maroc comme Traitement Anti-Covid-19, et suscite encore le débat, notamment quant à ses effets cardiovasculaires et son potentiel risque d'arythmie.

C. Activité anti-arythmique :

La chloroquine a un mode d'action proche de la quinidine et des antiarythmiques de la classe I de Vaughan-Williams. Ces propriétés « quinidine-like » expliquent l'effet stabilisant de membrane et le risque de la toxicité cardiaque surtout lors des administrations rapides par voie IV ou lors des intoxications aiguës volontaires (les doses toxiques chez l'adulte sont de 2g et les doses létales de 2,5l).

A dose thérapeutique au long cours, on peut observer parfois un aplatissement de l'onde T et/ou un allongement de l'intervalle QT en particulier lors de la prise concomitante d'un autre médicament allongeant le QT comme l'azithromycine. Ces anomalies n'ont pas de conséquence clinique et régressent après quelques jours (77). Les troubles du rythmes et /ou conductifs graves sont surtout observés à des doses toxiques (≥ 2 g) nécessitant une prise en charge spéciale (78).

De rares observations de cardiomyopathie restrictive/ dilatée ont été rapporté lors des traitements au long cours (79).

En raison de l'inhibition du CYP2D6, la chloroquine peut augmenter la concentration de certains bêtabloquants d'où la nécessité d'une surveillance de la FC et de la pression artérielle et ajustement spécialisées des doses.

1. Classification de WILLIAMS VAUGHAN (80)

Tableau 3: Classification des principaux Antiarythmiques selon Williams Vaughan

Classes et substances	Effet cellulaire	Effets sur l'ECG
Classe I	Blocage des canaux Na^+ Déprime phase 0 Ralentit conduction	Prolongation QRS
Ia Quinidine Procainamide Disopyramide	Effet important Blocage additionnel des K^+ , prolonge repolarisation	Prolongation QRS Allongement QT
Ib Lidocaïne Méxilétiline, tocaïne Phénytoïne	Effet faible sur cellules normales, important sur cellules ischémiques	Pas d'effet sur QRS
Ic Flécaïnide Éncainide Propafénone	Effet important Faible blocage additionnel des canaux K^+	Prolongation QRS
Classe II Métoprolol, esmolol Propanolol, aténolol (sotalol)	Blocage des récepteurs β Diminue la pente spontanée de la phase 4	↓ fréquence sinusale prolongation PR pas d'effet sur QRS
Classe III	Blocage des canaux K^+ Prolonge la repolarisation	Allongement QT pas d'effet sur QRS
Ibutilide, dofétilide Bretylium	Effet important	Allongement QT
Sotalol	Effet important Effet β -bloqueur important	Allongement QT
Amiodarone	effet important sur canaux K^+ blocage modéré canaux Na^+ blocage modéré canaux Ca^{2+}	Allongement QT
Classe IV Verapamil, diltiazem (amiodarone)	Blocage des canaux Ca^{2+}	↓ fréquence sinusale prolongation PR

D'après Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sandoe E, et al, edit. Cardiac arrhythmias. Sodertalje 1970, 449-72

2. Antiarythmiques classe I

Les médicaments destinés à prévenir ou à traiter les troubles du rythme cardiaque s'appellent antiarythmiques. Les troubles du rythme cardiaque constituent un ensemble de symptômes cliniques et électrocardiographiques d'une très grande complexité, relevant d'une physiopathologie elle-même complexe. Les antiarythmiques sont classés selon leur mode d'action en quatre classes : la classe I comprend les médicaments qui diminuent la vitesse de conduction et dont le point d'impact essentiel est le canal sodique, la classe II comprend les β -bloqueurs, la classe III, les médicaments qui prolongent la durée du potentiel d'action principalement en ralentissant la sortie de potassium et la classe IV, les inhibiteurs calciques.

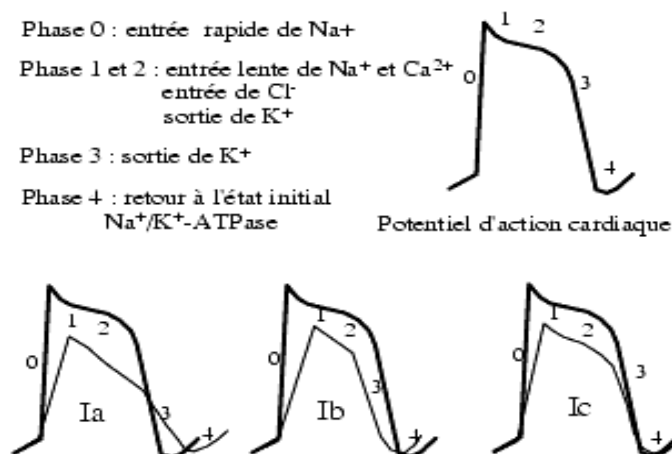


Figure 10: Effets des antiarythmiques de classe I sur le potentiel d'action des fibres myocardiques à réponse rapide

La durée du potentiel d'action peut être prolongée par inhibition de la sortie de potassium mais aussi par prolongation de l'entrée de sodium par les canaux sodiques lents. Des anomalies portant sur ces deux mécanismes peuvent être à l'origine d'un syndrome du QT long.

Les antiarythmiques de la classe I inhibent l'entrée du sodium par les canaux voltage-dépendants, ralentissent la vitesse de dépolarisation rapide appelée phase 0, ce qui conduit à une diminution de la vitesse de conduction. En fonction de leurs effets sur la vitesse de repolarisation liée le plus souvent à la sortie de potassium, on les subdivise en trois sous-classes Ia, Ib, Ic.

a. Classe Ia

Les antiarythmiques de la classe Ia, outre leur effet sur les canaux sodiques voltage-dépendants, ralentissent la repolarisation en inhibant la sortie de potassium. Ce sont la quinidine, l'hydro-quinidine, le Disopyramide.

Effets cardiaques directs et indirects :

- Directs, liés à son action sur les canaux sodium voltage-dépendants : la quinidine diminue la vitesse de conduction et ralentit la dépolarisation diastolique lente. De plus, elle prolonge le potentiel d'action en inhibant la repolarisation par sortie de potassium, ce qui allonge l'espace QT de l'électrocardiogramme. Elle a un effet inotrope négatif.
- Indirects : la quinidine possède une action atropinique et, en s'opposant aux effets de l'acétylcholine, elle tend à accélérer le rythme cardiaque et à faciliter la conduction auriculo-ventriculaire.

Effets vasculaires :

- La quinidine entraîne une diminution des résistances périphériques par vasodilatation artériolaire, probablement liée à un effet adrénolytique a.
- Elle tend à abaisser la tension artérielle par vasodilatation et par effet inotrope négatif.

Autres actions :

- Par ailleurs la quinidine a un effet antipaludique comme la quinine, antipyrétique, ocytocique, et peut avoir un effet de type curarisant.

Les concentrations thérapeutiques de quinidine considérées comme efficaces dans le traitement des troubles du rythme cardiaque sont comprises entre 1 et 3 mg/L. Il y a interaction entre la quinidine et la digoxine, la quinidine tendant à élever la concentration de digoxine.

La quinidine est un antiarythmique à large spectre a été largement utilisé à titre curatif et préventif. Ses indications essentielles étaient le traitement des tachycardies supra-ventriculaires. Son utilisation dans le traitement des crampes musculaires qui a été préconisée sans justification convaincante doit être évité en raison du risque d'effets indésirables parfois graves qu'elle entraîne. Elle est utilisée dans le traitement du paludisme. Les principales spécialités à base de quinidine à usage cardiovasculaire ont été abandonnées.

L'hydro-quinidine a des propriétés semblables à celles de la quinidine.

b. Classe Ib

Les médicaments de la classe Ib, outre leur effet sur les canaux sodiques voltage-dépendants, accélèrent la repolarisation cellulaire en favorisant la sortie de potassium, et diminuent la durée du potentiel d'action et la période réfractaire. Ce sont la lidocaïne, la phénytoïne et la mexilétine.

La lidocaïne et la mexilétine agissent sur le potentiel d'action : elles ralentissent, surtout à dose élevée, la dépolarisation diastolique rapide (phase 0) et raccourcissent la durée du potentiel d'action en accélérant la repolarisation. Elles ont un effet inotrope négatif et un effet vasodilatateur périphérique. Leur action est immédiate et de courte durée

La phénytoïne a schématiquement les mêmes propriétés que les autres produits de la classe Ib. Elle était utilisée comme antiarythmique sous une forme injectable appelée DILANTIN* mais cette forme est progressivement remplacée par le phosphate de phénytoïne ou fosphénytoïne, commercialisée sous le nom de PRODILANTIN*, qui est hydrolysé dans l'organisme en phénytoïne, produit actif.

c. Classe Ic

Les médicaments de la classe Ic inhibent les canaux sodiques voltage-dépendants mais modifient peu la repolarisation et ne changent pas la durée du potentiel d'action. Ce sont la flécaïnide, la propafénone et l'aprindine.

Le flécaïnide diminue la vitesse de dépolarisation (phase 0), mais ne modifie pas la durée du potentiel d'action car elle est sans effet sur les canaux potassiques.

La propafénone diminue la vitesse de dépolarisation (phase 0) ainsi que celle de la dépolarisation diastolique lente. Elle a une faible activité β -bloquante qui ne se manifeste que lors des surdosages.

La cibenzoline est habituellement rattachée à la classe Ic des antiarythmiques mais possède certaines propriétés des antiarythmiques des classes III et IV.

3. Effets indésirables

Les antiarythmiques de la classe I ont des effets indésirables communs, liés essentiellement à l'inhibition des canaux sodiques. Ces effets sont plus ou moins marqués en fonction du médicament et en fonction de l'état du malade, en particulier de l'équilibre hydroélectrolytique.

Ils peuvent entraîner des troubles de la conduction à tous les niveaux : sinusal, auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire.

L'effet pro-arythmique ou arythmogène des antiarythmiques, apparaît surtout lorsqu'il existe des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

Les antiarythmiques de classe Ia qui allongent la durée du potentiel d'action peuvent être à l'origine de torsades de pointes qui peuvent se transformer en fibrillation ventriculaire mortelle. Dans certaines études, la mortalité a été plus élevée dans le groupe de malades traités par les antiarythmiques que dans le groupe contrôle sous placebo.

Ils ont un effet inotrope négatif et la diminution du débit cardiaque peut parfois entraîner une décompensation hémodynamique.

L'inhibition des canaux sodiques, responsable d'une action anesthésique locale, peut se traduire par des troubles digestifs (pesanteur gastrique, gastralgies, nausées, vomissements) avec parfois diarrhée ou constipation.

Les antiarythmiques de la classe Ia sont susceptibles de donner des céphalées, des sensations vertigineuses, des troubles visuels (photophobie, diplopie, brouillard visuel), des troubles auditifs (acouphènes, hypoacousie), des tremblements, des myoclonies. Des syndromes extrapyramidaux et des syndromes cérébelleux ont été décrits, des troubles du sommeil également. Avec certains produits, surtout à posologie élevée, un délire et des crises convulsives ont été parfois signalés.

Les antiarythmiques de la classe Ia et la cibenzoline qui est parfois classé en Ia car elle peut ralentir la repolarisation, peuvent entraîner chez certains

malades des hypoglycémies qui proviendraient d'une stimulation de la sécrétion d'insuline par l'inhibition de la sortie de potassium des cellules b du pancréas.

La quinidine et le Disopyramide ont une action atropinique et les effets indésirables correspondants. (81)

D. Surveillance

Une surveillance plus proche est préconisée en particulier en cas de co-prescription avec l'azithromycine, un ECG doit être réalisé avant le début du traitement avec la mesure du QTc puis 3 à 4h suivant la première administration (au concentration max supposé de l'hydroxychloroquine $\pm$ azithromycine), puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale,) . Si le QTc est $\geq 500\text{ms}$, le traitement doit être diminué ou arrêté en fonction de la décision du clinicien, et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG (82).

Le risque de trouble du rythme est majoré en cas d'hypokaliémie fréquente dans les sepsis. Tout signe évoquant une instabilité rythmique doit inciter à faire un ECG.

En effet le risque de torsades de pointes est réel au-delà d'une mesure du QTc, supérieure à 500 ms. L'équipe soignante dans ces rares cas va monitorer le potassium, le magnésium et être prête à monter une sonde provisoire de stimulation si nécessaire. Il faut toujours corriger ces facteurs extrinsèques pour permettre une prescription dans les meilleures conditions.

La figure qui va suivre propose un schéma de surveillance cardiologique pour les patients sous traitement à base d'hydroxychloroquine. (5)

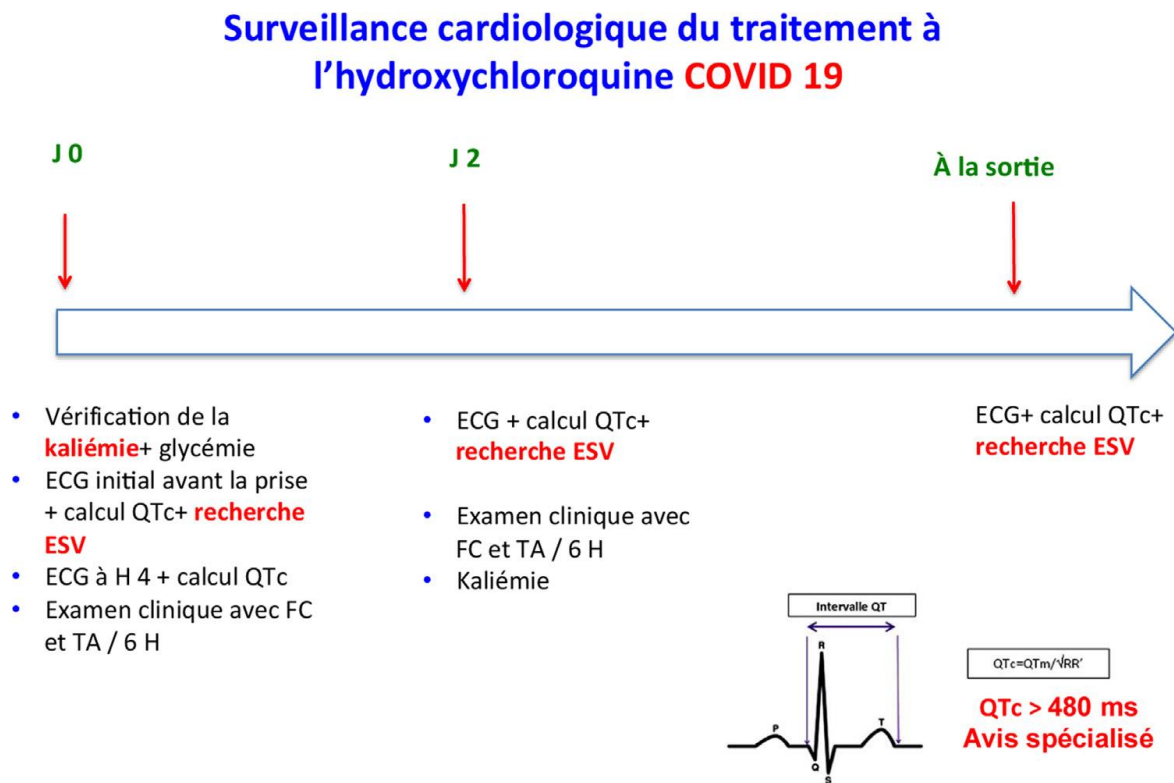


Figure 11: schéma de surveillance allégée pour diffusion à large échelle



Matériel et Méthodes



A. Objectifs de l'étude

1. Objectif Primaire :

Le principal objectif de notre étude est de répondre à la question suivante :

→ la prescription de Chloroquine ou Hydroxychloroquine en association avec l'Azithromycine est-elle sans danger ?

2. Objectifs secondaires :

Nous tenterons ensuite de répondre aux questions suivantes :

1. Quels Profils patients sont à risque d'allonger leur QTc ?
2. Quelle association est plus sûre ?
3. Y a-t-il une sécurité d'utilisation si le QTc avant traitement est en dessous d'une valeur seuil ? Si oui, laquelle ?
4. Peut-on prescrire cette association en ambulatoire et sans surveillance électrique ?

B. Type de l'étude – critères d'inclusion et d'exclusion

Notre travail est une étude prospective et observationnelle de l'hôpital régional de Tanger. (1).

1. Critères d'inclusion :

Tous les patients hospitalisés présentant une infection confirmée par PCR et traités par CHLOROQUINE ou HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCINE ont été inclus du 7 avril au 6 mai 2020.

La décision de traiter avec CQ / HCQ + AZT était basée sur la décision clinique du médecin traitant et les directives du système de santé marocain pré-décrites, donc le test PCR COVID-19 confirmé ou la forte suspicion de COVID-19 avec test en attente, ont été traitées comme suit :

- CHLOROQUINE (à une dose de 500 mg x 2 jour, pendant 10 jours)
- ou HYDROXYCHLOROQUINE (à une dose de 200 mg x 3 jour, pendant 10 jours)
- en combinaison avec AZITHROMYCINE (à une dose de 500 mg jour le jour 1 puis 250 mg jour du jour 2 au jour 7).

2. Critères d'exclusion

Les patients ne répondant pas aux critères de la thérapie ou les patients présentant une hypersensibilité documentée à l'un des agents et, tout patient ayant refusé les thérapies ont été exclus de l'étude.

C. Méthodes de collecte des données :

Toutes les données cliniques et électriques ont été collectées, analysées et vérifiées par deux cardiologues chevronnés. Tous les patients ont subi au moins trois électrocardiogrammes (à l'admission, au 2e jour et à la fin du traitement).

Une surveillance continue par télémétrie a été effectuée chez les patients à haut risque (patients des unités de soins intensifs, antécédents médicaux d'arythmie ou de maladie cardiaque).

D. Analyse des données :

1. Analyse électrique :

Deux médecins ont analysé tous les électrocardiogrammes, avec une analyse du rythme, un calcul de la fréquence cardiaque et une recherche systématique des ondes Q des nécroses, d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche droite ou gauche, des extrasystoles ventriculaires, une torsade de pointes ou une arythmie ventriculaire.

Les intervalles PR, QRS, QT et QT corrigé ont été mesurés manuellement. La dérivation montrant le QT le plus long a été utilisé, il s'agissait généralement de V2 ou V3 (83).

Le QTc est calculé selon la formule de BAZETT lorsque la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 100 bpm et que le rythme est régulier sinusal, et selon la formule de FREDERICA lorsque la fréquence cardiaque est inférieure à 50 bpm ou supérieure à 100 bpm ou que le rythme est irrégulier (7). Une adaptation du QTc est effectuée chaque fois que le QRS est large > 100 ms, selon la formule suivante : $QTc_{adapté} = QTc - (QRS - 100)$ (5) (6).

L'allongement du QTc a été défini comme tout QTc supérieur à 460 ms chez les femmes et à 450 ms chez les hommes, et l'allongement sévère a été défini comme un QTc supérieur 500 ms ou si le delta du QTc est supérieur à 60 ms (84).

Compte tenu de la situation épidémique, le consentement éclairé pour participer anonymement à l'étude a été obtenu oralement.

2. Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel et l'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 21.

Les variables quantitatives sont décrites comme des moyennes $\pm$ écarts types et les variables qualitatives comme des proportions / comptes.

La comparaison entre le QTc de base et le QTc maximum a été effectuée à l'aide du test T de Student sur des échantillons appariés.

La comparaison des pourcentages a été effectuée à l'aide des tableaux croisés du test Khi-deux.

La comparaison des moyennes a été effectuée à l'aide de la méthode ANOVA à 1 facteur.

Le niveau de signification adopté était de 0,05.

Pour rechercher le seuil prédictif de l'allongement de l'intervalle QT après le traitement, nous avons utilisé l'analyse de la courbe ROC.



Résultats



A. Caractéristiques démographiques :

Entre le 7 avril et le 6 mai, 87 patients COVID-19 ont été traités par l'association HYDROXYCHLOROQUINE / CHLOROQUINE + AZITHROMYCINE.

1. L'Age :

L'âge moyen était de 42,46 ans (+/- 18,3 ans), la distribution de la population selon l'âge est représenté dans la Figure 12 :

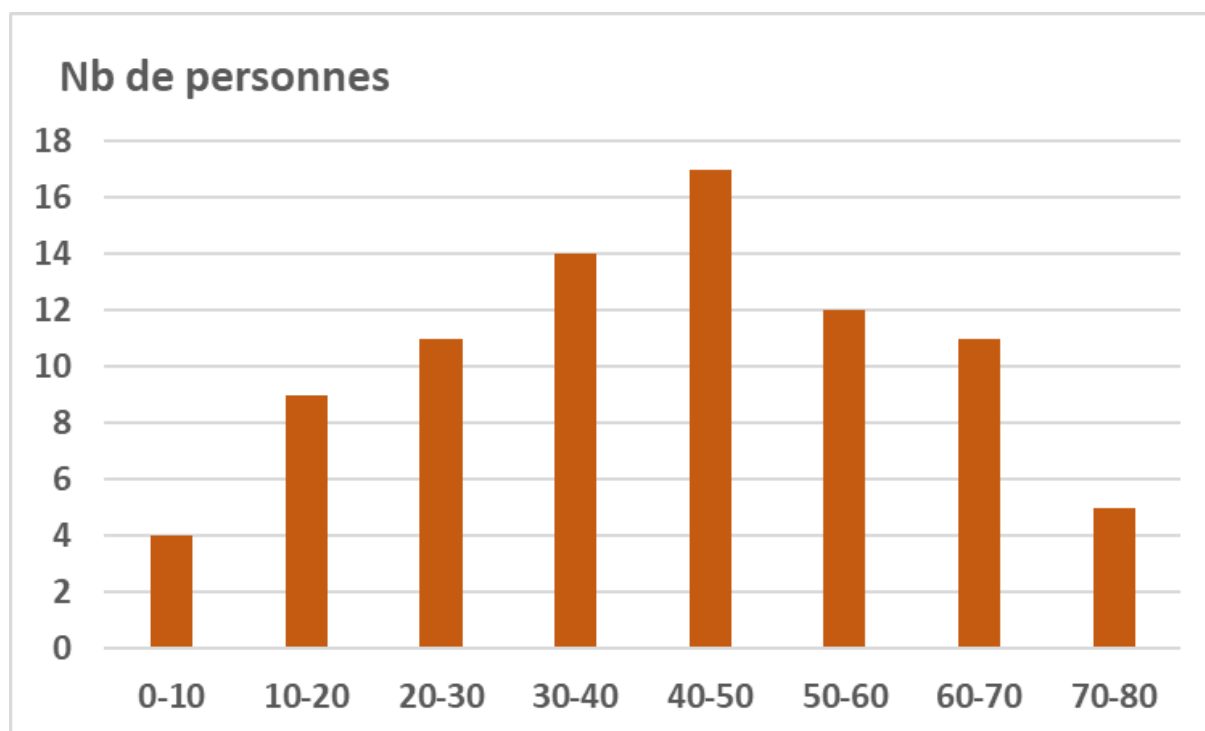


Figure 12: distribution de la population selon l'âge

2. Le Sexe :

58 sujets (66,7 %) étaient de sexe féminin contre 29 (33,3 %) de sexe masculin.

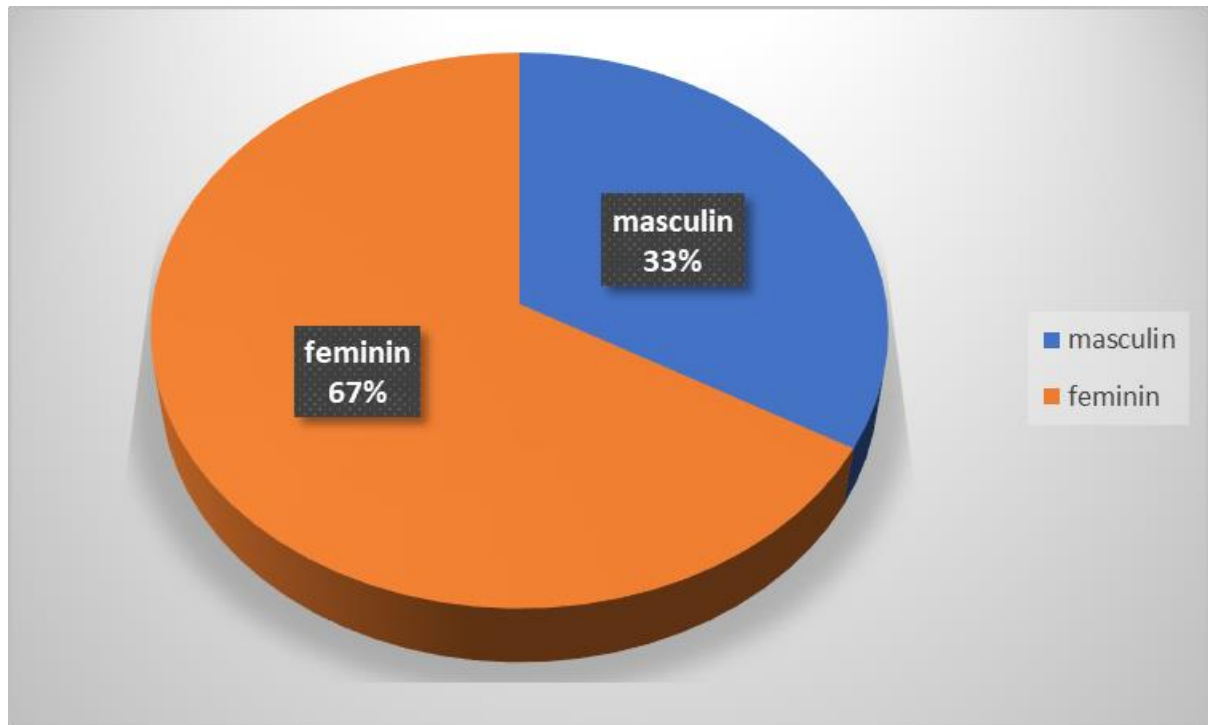


Figure 13: distribution de la population selon le sexe

3. L'IMC :

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 27,9 kg/m² +/- 5,67.

4. Terrains particuliers :

Trois patients étaient des professionnels de la santé.

Trois patientes enceintes et quatre enfants (sous CHLOROQUINE et AZITHROMYCINE adaptées au poids) ont été inclus dans notre étude.

5. Services d'Hospitalisation :

Vingt-quatre patients (27,6 %) ont dû être hospitalisés en unité de soins intensifs.

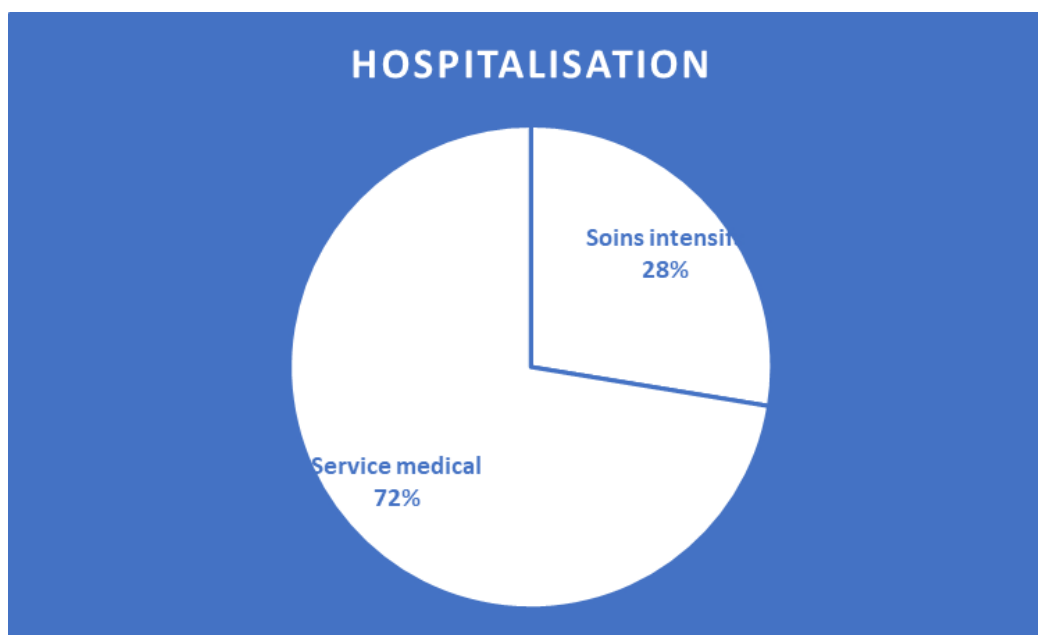


Figure 14: distribution de la population selon le service d'hospitalisation.

B. Caractéristiques Cliniques et Biologiques :

1. Les Facteurs de risques cardiovasculaires :

Le diabète a été le premier facteur de risque cardiovasculaire enregistré avec 12,6%, suivi de près par l'hypertension avec 9,2 %, puis le tabagisme et la dyslipidémie avec une prévalence de 5,7 %.

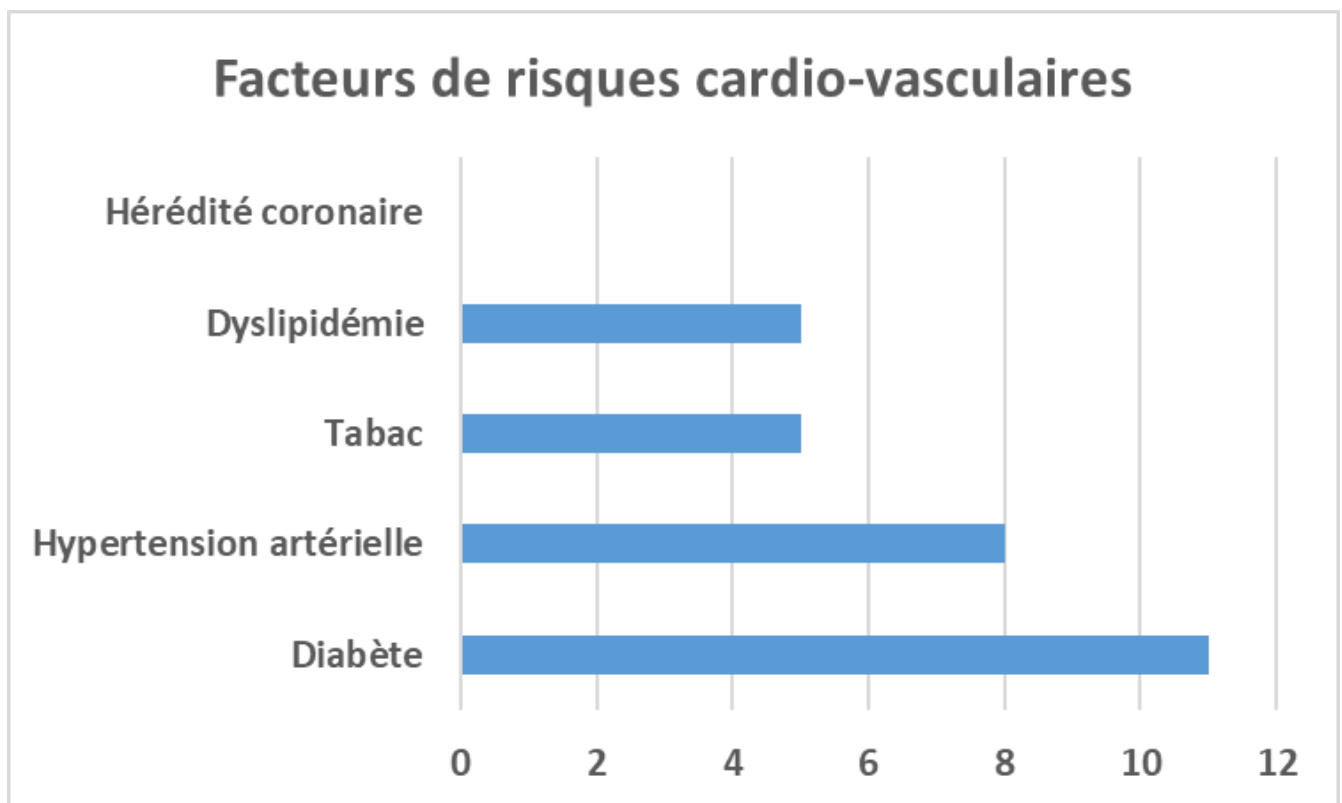


Figure 15: Distribution des Facteurs de risques cardiovasculaires.

2. Antécédents :

Les autres antécédents notables étaient l'insuffisance cardiaque (n=4), les maladies respiratoires chroniques (n=3), l'anémie (n=3), la dépression (n=3) et la néoplasie (n=2).

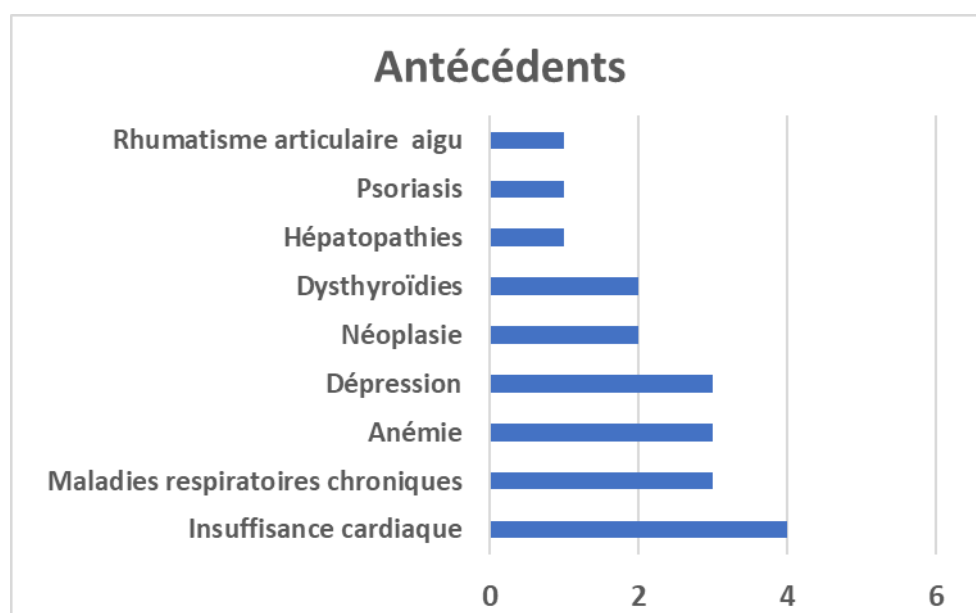


Figure 16: Antécédents de la population étudiée.

3. Signes fonctionnels :

La dyspnée (33 %) était le principal signe fonctionnel signalé par les patients à l'admission,

Tandis que des troubles digestifs (26,7 %) tels que nausées / vomissements / diarrhées et des troubles visuels (6 %) avec vision floue / dyschromatopsie ont été signalés lors de l'introduction de la CHLOROQUINE, justifiant pour certains le passage à l'HYDROXYCHLOROQUINE.

4. Paramètres Hémodynamiques :

La pression sanguine des sujets était de 125 +/- 16,7 mmHg pour la systolique et 73 +/- 14 mmHg pour la diastolique, alors que la fréquence cardiaque à l'admission était de 83 +/- 15 bpm.

5. Bilan biologique :

Un bilan biologique initial a été systématiquement effectuée pour les patients COVID-19, y compris une kaliémie (4,49 +/- 0,73 mmol/l) et une glycémie (1,30 +/- 0,8 g/l).

La troponine a été demandée pour les patients en soins intensifs et les patients présentant des douleurs thoraciques ou des modifications électriques (9,89 +/- 17 ng/ml).

L'ensemble des données démographiques, cliniques, Hémodynamiques et biologiques sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4: Caractéristiques Cliniques and Démographiques

	N = 87	n=	%
Caractéristiques Démographiques	Age (années)	42,46 (+/- 18,3)	
	Sexe	F 66,7% - M 33,3%	
	IMC (kg/m2)	27,9 (+/- 5,67)	
	Professionnelles de la santé	3	3,4%
	Grossesse	3	3,4%
Service	Soins intensifs	24	27,6%
	Service médical	63	72,4%
FDRCV	Diabète	11	12,6%
	Hypertension artérielle	8	9,2%
	Tabac	5	5,7%
	Dyslipidémie	5	5,7%
	Hérédité coronaire	0	0%
Antécédents	Insuffisance cardiaque	4	4,6%
	Maladies respiratoires chroniques	3	3,4%
	Anémie	3	3,4%
	Dépression	3	3,4%
	Néoplasie	2	2,2%
	Dysthyroïdies	2	2,2%
	Hépatopathies	1	1,1%
	Psoriasis	1	1,1%
	Rhumatisme articulaire aigu	1	1,1%
Signes Fonctionnels	Dyspnée	-	31%
	Douleurs thoraciques	-	2,2%
	Palpitations	0	0%
	Lipothymie - syncope	0	0%
	Signes digestifs	-	26,7%
	Signes visuels	-	6%
Pression Artérielle	PAS (mmHg)	125 +/- 16,7	
	PAD (mmHg)	73 +/- 14	
Biologie	Kaliémie (mmol/l)	4,69 +/- 0,73	
	Glycémie (g/l)	1,30 +/- 0,80	
	Troponine (ng/ml)	9,89 +/- 17,68	

C. Protocoles thérapeutiques et traitements concomitants

76 patients ont reçu le protocole CHLOROQUINE + AZITHROMYCINE, et une minorité de patients (n=11) ont suivi le protocole HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCINE.

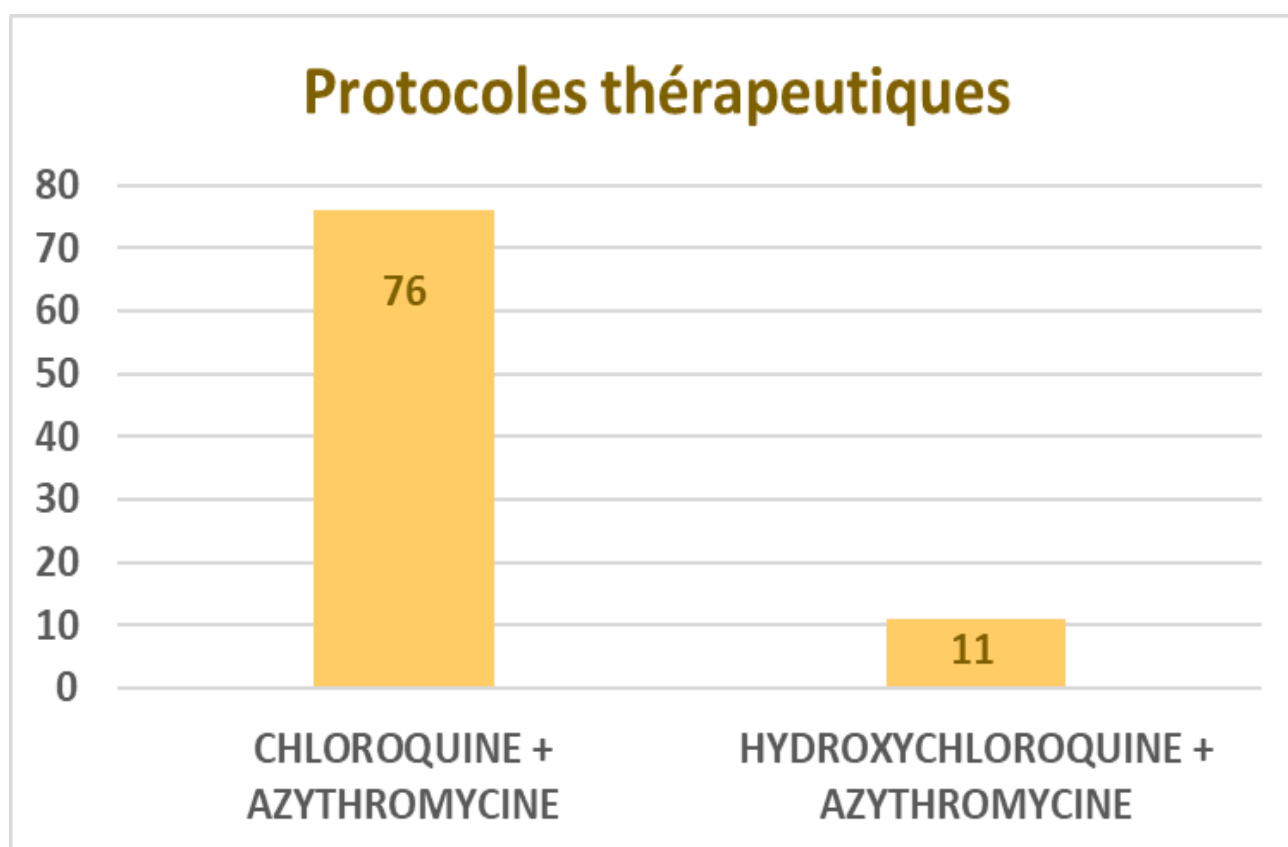
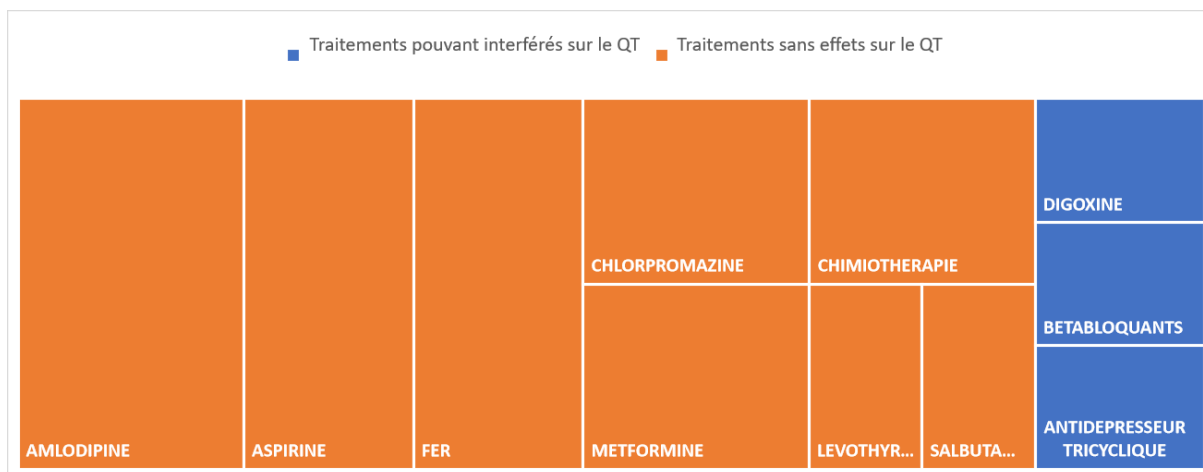


Figure 17: Protocole du traitement.

Il convient de noter que 3 patients suivaient des traitements susceptibles d'interférer avec l'intervalle QT (DIGOXINE, bêtabloquant et Antidépresseur Tricyclique).



L'ensemble des traitements sont résumés sur le tableau 5

Tableau 5: Protocoles thérapeutiques et traitements concomitants

		N = 87	%
Protocoles thérapeutiques	CHLOROQUINE + AZYTHROMYCINE	76	(87,4 %)
	HYDROXYCHLOROQUINE + AZYTHROMYCINE	11	(12,6 %)
Traitements pouvant interférer sur le QT	DIGOXINE	1	(1,1 %)
	BETABLOQUANTS	1	(1,1 %)
	ANTIDEPRESSEUR TRICYCLIQUE	1	(1,1 %)
Traitements sans effets sur le QT	CHLORPROMAZINE	2	(2,3 %)
	ASPIRINE	3	(3,4 %)
	LEVOTHYROXINE	1	(1,1 %)
	METFORMINE	2	(2,3%)
	AMLODIPINE	4	(4,6%)
	SALBUTAMOL	1	(1,1 %)
	CHIMIOThERAPIE	2	(2,3 %)
	FER	3	(3,4 %)

D. Caractéristiques Électriques de base :

Un ECG de référence a été effectué avant de commencer le traitement par COVID-19 pour tous les patients.

À l'admission, la majorité des patients avaient un rythme régulier sinusal (96,5%), 3 patients présentaient une fibrillation auriculaire ; la fréquence cardiaque de base était de 83 +/- 15 bpm.

L'intervalle PR était de 148 +/- 24 ms ;

la durée du QRS était pour l'essentiel normale (durée = 88,6 +/- 12,6 ms) avec un bloc de branche droit chez 15 individus, un bloc de branche gauche chez 2 patients et une onde Q de nécrose chez 2 autres sujets.

La durée moyenne de l'intervalle QTc au départ était de 410 ms +/- 31 ms. (Voir tableau 6)

Tableau 6 : Paramètres électriques de base

	n=	%
Rythme régulier sinusal	84	96,5%
Fibrillation atriale	3	3,4%
Bloc de Branche Gauche	2	(2,3%)
Bloc de Branche Droit	15 (+1)*	(17,2%)
Ondes Q de nécroses	2	(2,3%)
Fréquence cardiaque (bpm)	83,3 +/- 15,3	
Intervalle PR (ms)	148 +/- 23,75	
Durée du QRS (ms)	88,6 +/- 12,8	
QT corrigé (ms)	410,1 +/- 31,0	

Les valeurs indiquées sont représentées sous forme de moyennes $\pm$ écarts types pour les variables continues

* Bloc de Branche Droit apparu pendant le traitement

E. Caractéristiques Électriques au cours du Traitement :

Pendant le traitement, le QRS moyen est passé de 88 ms au départ, à 94 ms le deuxième jour, et à 97 ms à la fin du traitement, avec un deltaQRS (QRS max - QRS initial) à 11 ms. L'intervalle QTc moyen est passé de 410 ms à 428 ms le deuxième jour et à 457 ms en fin du traitement, avec un delta QTc (QTcMax - QTc initial) à 31 ms (**voir tableau 7**). Quatre patients ont prolongé leur QTc au-delà de 500 ms. La distribution des valeurs du QTc pendant le traitement et des deltas par incréments de 20 ms est décrite dans les **figures 18 et 19**.

Tableau 7: évolution des paramètres électriques

	Avant traitement	A J2	Fin de traitement
	<u>Max – initial</u>		<u>IC 95%</u>
QRS (ms)	88,6 +/- 12,8	94,1 +/- 36,7	96,7 +/- 20
<u>Delta QRS (ms)</u>	<u>11,24 +/- 18,05</u>		<u>[6,06 ; 16,43]</u>
QTc (ms)	410 +/- 33	428 +/- 39	457 +/- 39
<u>Delta QTc (ms)</u>	<u>31,37 +/- 42,88</u>		<u>[18,64 ; 44,10]</u>
ESV	0	0	3 (3,4%)

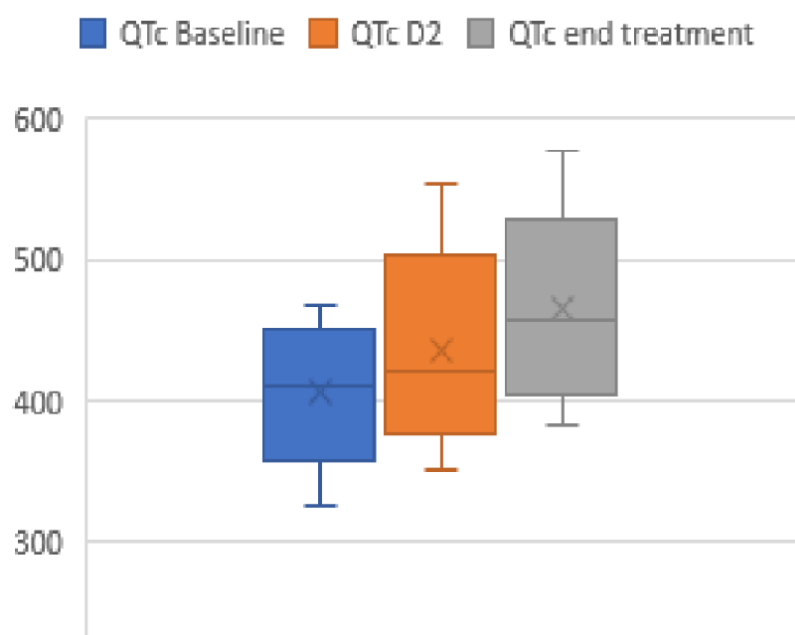


Figure 18: évolution de l'intervalle QTc après traitement à la chloroquine/hydroxychloroquine, à J0, J2 et en fin de traitement

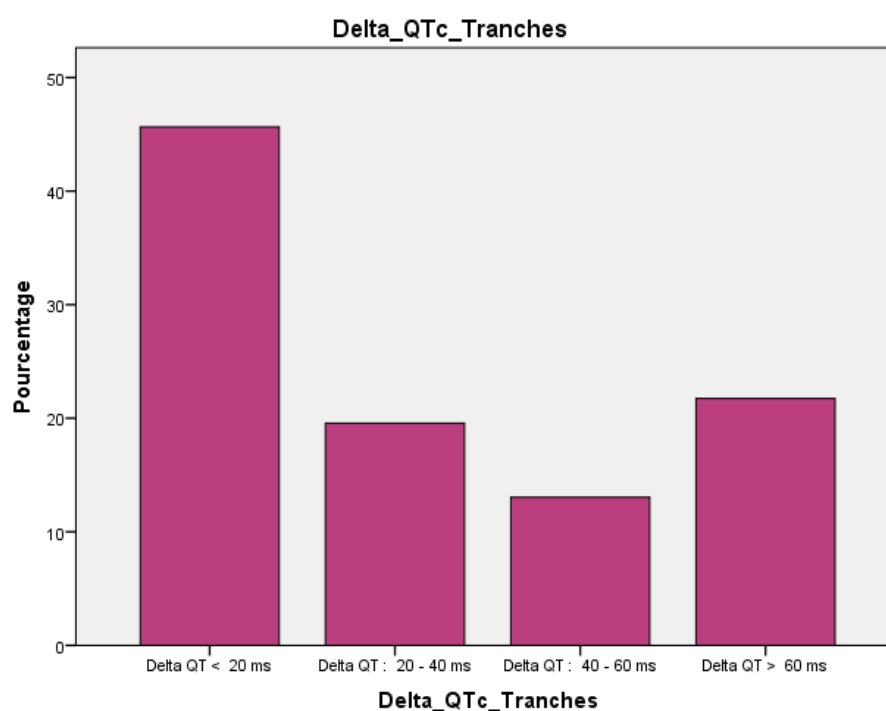


Figure 19: Répartition de l'allongement du QTc par Tranches de 20 ms

F. Allongement du QTc selon le sexe

Au total, 32 patients (36,7 % de la population de référence) ont allongé leur QTc, dont 20 femmes et 12 hommes (34,5 % des femmes et 41,4 % des hommes) (voir figure 14).

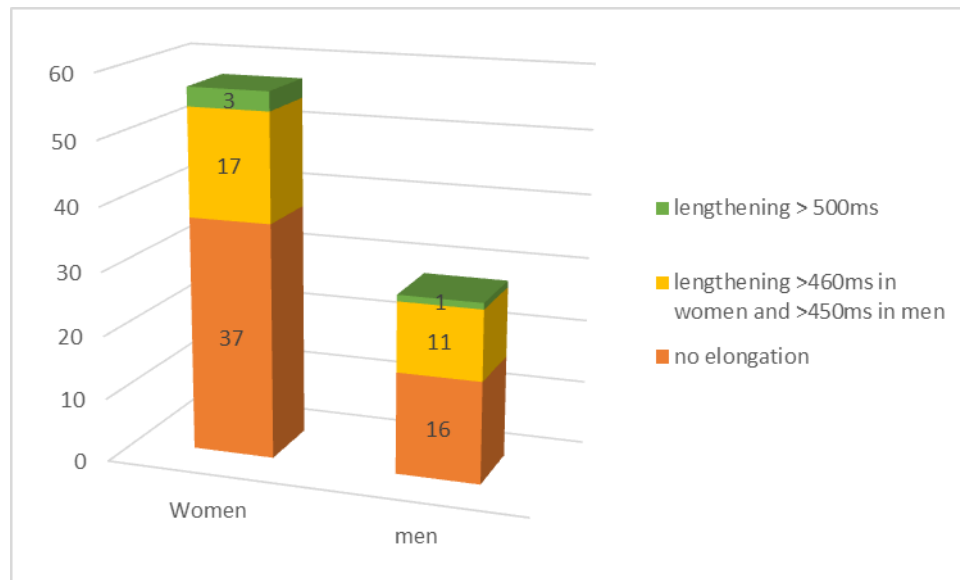


Figure 20: Allongement du QTc selon le sexe

G. Chloroquine Vs Hydroxychloroquine :

Le groupe CHLOROQUINE a allongé son QRS de 12,5 ms et son QTc de 35,87ms, tandis que le groupe HYDROXYCHLOROQUINE a allongé son QRS de 5,27ms et son QTc de 15,30 ms (voir tableau 8).

**Tableau 8: Allongement du QRS et du QTc dans les groupes
HYDROXYCHLOROQUINE et CHLOROQUINE**

	HYDROXYCHLOROQUINE			CHLOROQUINE		
	Moyenne	IC 95%	p	Moyenne	IC 95%	p
Delta QRS (ms)	5,27 +/- 4,49	[2,25 ; 8,29]	p=0,003	12,50 +/- 19,17	[6,52 ; 18,47]	p=0,000
Delta QTc (ms)	15,30 +/- 33,75	[-8,84 ; 39,45]	p=0,186	35,87 +/- 43,83	[21,86 ; 40,90]	p=0,000

Un seul patient a présenté un allongement du QTc max dans le groupe HYDROXYCHLOROQUINE contre 27 dans le groupe CHLOROQUINE (soit 9% contre 36,5%) ; et les 3 patients ayant présenté des extrasystoles ventriculaires appartenaient tous au groupe CHLOROQUINE (voir tableau 9)

Tableau 9: comparaison des paramètres électriques entre la chloroquine et l'hydroxychloroquine

	HYDROXYCHLOROQUINE (n = 11)	CHLOROQUINE (n =74)
QTcMax < 460ms	N= 10 (91%)	N=47 (63,5%)
QTcMax ≥ 460 ms	N= 1 (9%)	N=27 (36,5%)
ESV	N=0	N=3

H. Facteurs impliqués dans l'allongement du QTc :

Nous avons décidé de séparer les patients en 2 groupes selon que l'intervalle QTc ai été allongé ou non, une étude multivariée a été menée pour déterminer quels facteurs étaient impliqués dans cet allongement (**voir tableau 10**).

Tableau 10: Caractéristiques démographiques et protocoles thérapeutiques ayant allonger ou non leur intervalle QTc

	Pas d'allongement du QTc	Allongement du QTc au delà de 460ms	
N= 87	57	28	p
Age	38,9 +/- 18,45	48,37 +/-15,7	0.026
Hommes	N=19	N=8	0,427
Femmes	N=38	N=20	
IMC (kg/m2)	27,46	28,31	0,561
Unité de soins intensifs (n=22)	N = 12	N=10	0,189
Diabétiques (n =11)	N= 6	N=5	0,268
Hypertendus (n=8)	N= 4	N=4	NA
Kaliémie (mmol/l)	4,74 +/- 0,66	4,73 +/-0,8	0,942
Traitement interrompu (n=5)	N= 1	N=4	NA

En raison du nombre réduit de la cohorte, l'âge était le seul facteur impliqué; l'âge moyen était de 38 ans pour le premier groupe, contre 48 ans pour ceux ayant allongés l'intervalle QTc ($p=0,026$).

Il convient toutefois de noter que : 45 % des patients en soins intensifs et la moitié des patients hypertendus et diabétiques avaient allongés leurs QTc.

La valeur de kaliémie des 2 groupes était similaire.

Parmi les 3 patients ayant un traitement concomitant interférant avec l'intervalle QTc, seul un sujet - sous bêtabloquants - avait allongé son QTc au-delà de 460 ms.

I. Interruption du protocole :

Le protocole de traitement a été interrompu chez :

- 2 patients pour un allongement majeur de l'intervalle QTc au-delà de 550 ms
- et chez 3 patients en soins intensifs pour une bradycardie symptomatique sévère secondaire à un bloc auriculo-ventriculaire (BAV II mobitz 1).

Quelques extrasystoles ventriculaires monomorphes ont été notées, mais aucune tachycardie ventriculaire ou torsade de pointe n'a été détectée.

J. Étude ROC :

Une étude ROC a été menée pour rechercher un seuil de QTc de départ pour lequel il n'y aurait pas de risque d'allongement majeur du QTc ; avec l'hypothèse de pouvoir traiter certains patients sans surveillance électrocardiographique continue ni hospitalisation.

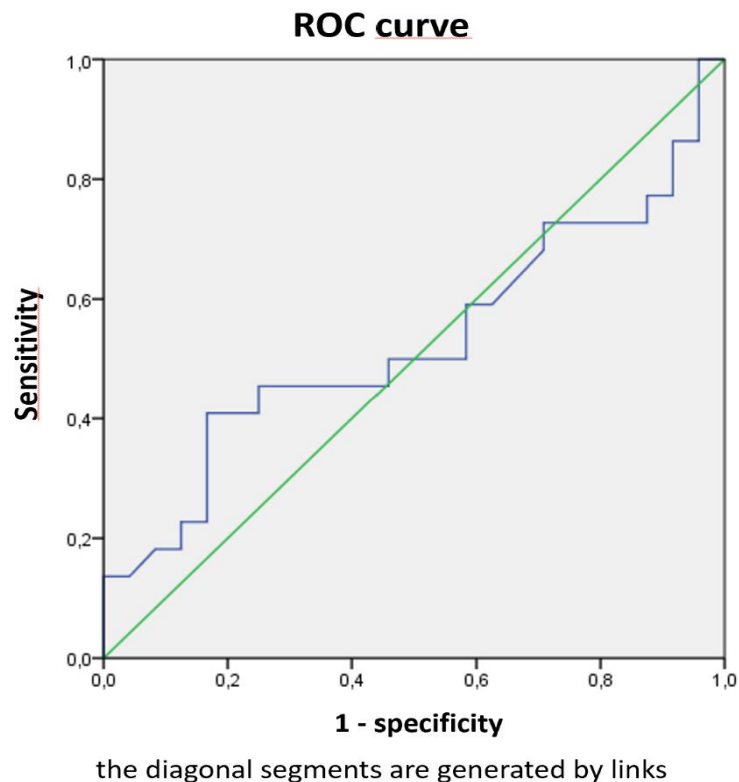


Figure 21: Courbe ROC : recherche d'un seuil QTc initial pour lequel il n'y aurait pas de risque de prolongation majeure de l'intervalle QTc

➔ Il n'y avait pas de seuil de sécurité pour le QTc initial qui aurait permis une prescription sûre d'HYDROXYCHLOROQUINE /CHLOROQUINE + AZITHROMYCINE sans surveillance électrocardiographique (voir figure 21).

K. Résumé :

L'étude du protocole de traitement et de suivi ainsi que les résultats de l'étude sont résumés dans la figure 22.

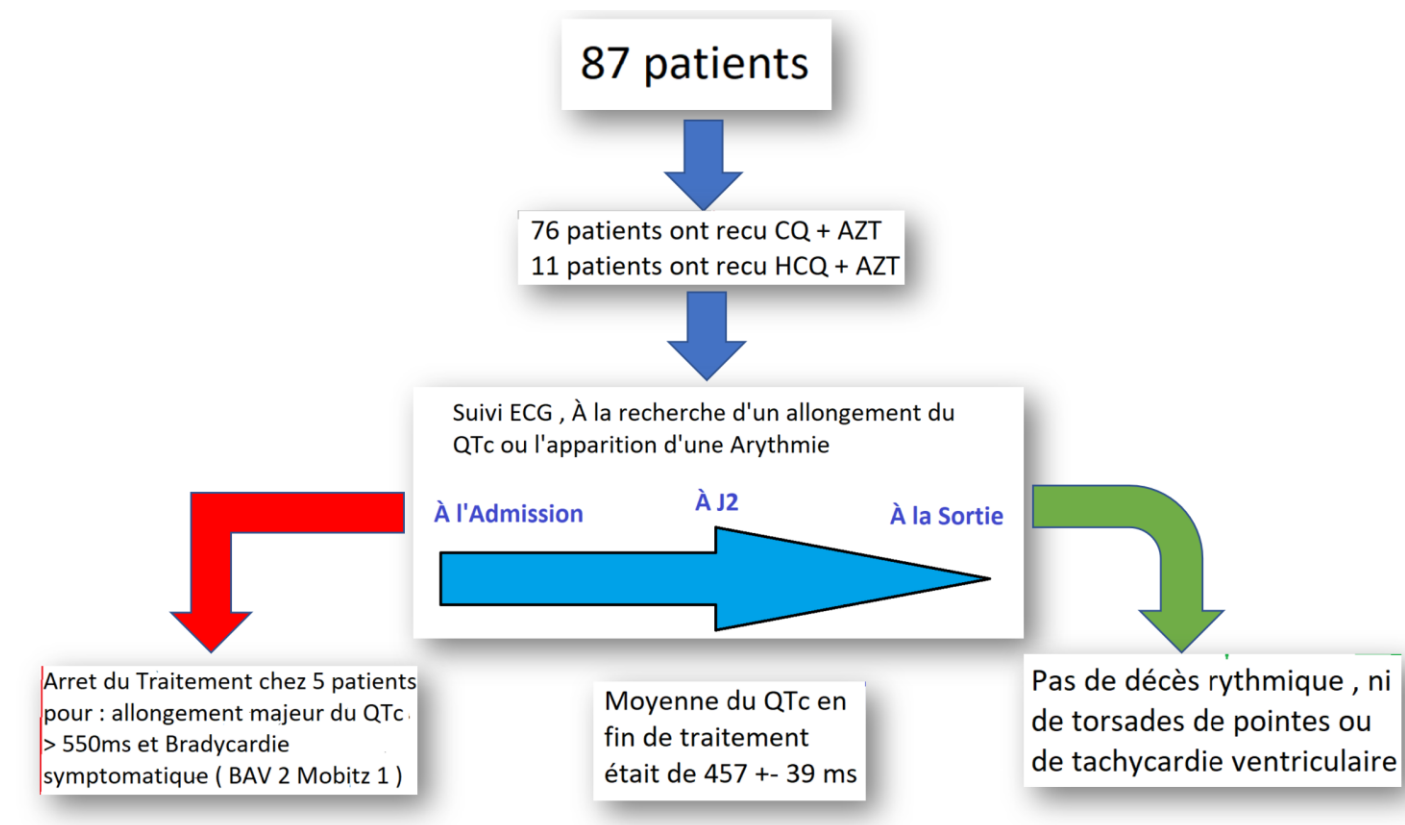


Figure 22: Résumé du Protocole et des résultats de l'étude



Discussion



A. Généralités :

En décembre 2019, la pandémie COVID-19 s'est manifestée pour la première fois par un groupe de pneumonies mystérieuses d'étiologie inconnue à Wuhan (Chine). L'épidémie a été déclarée pandémie mondiale par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 mars 2020 et a provoqué 1 an après les premiers cas plus de 114 millions de contaminations et plus de 2,5 millions de décès (85), et continue de sévir dans le monde entier. En conséquence, de nombreuses thérapies ont été proposées pour traiter le virus sans que des preuves solides n'aient confirmé leur efficacité.

Le protocole thérapeutique (HYDROXYCHLOROQUINE ou CHLOROQUINE + AZITHROMYCINE), proposé comme une thérapie prometteuse pour traiter les patients atteints de COVID-19 (48) a été adopté dans de nombreux pays, y compris le Maroc, mais son efficacité et sa sécurité restent un sujet controversé dans la communauté médicale (50).

La CHLOROQUINE et l'HYDROXYCHLOROQUINE sont des antiarythmique de type 1a selon la classification de William Vaughan et agissent comme des stabilisateurs membranaires et provoquent un allongement du QRS et du QT. Comme nous l'avons déjà décrit, l'association de l'HYDROXYCHLOROQUINE et de l'AZITHROMYCINE a entraîné un léger allongement de l'intervalle QTc lorsqu'elle a été administrée à de jeunes volontaires en bonne santé (86).

B. Données sur l'efficacité de la CQ/HCQ + AZT:

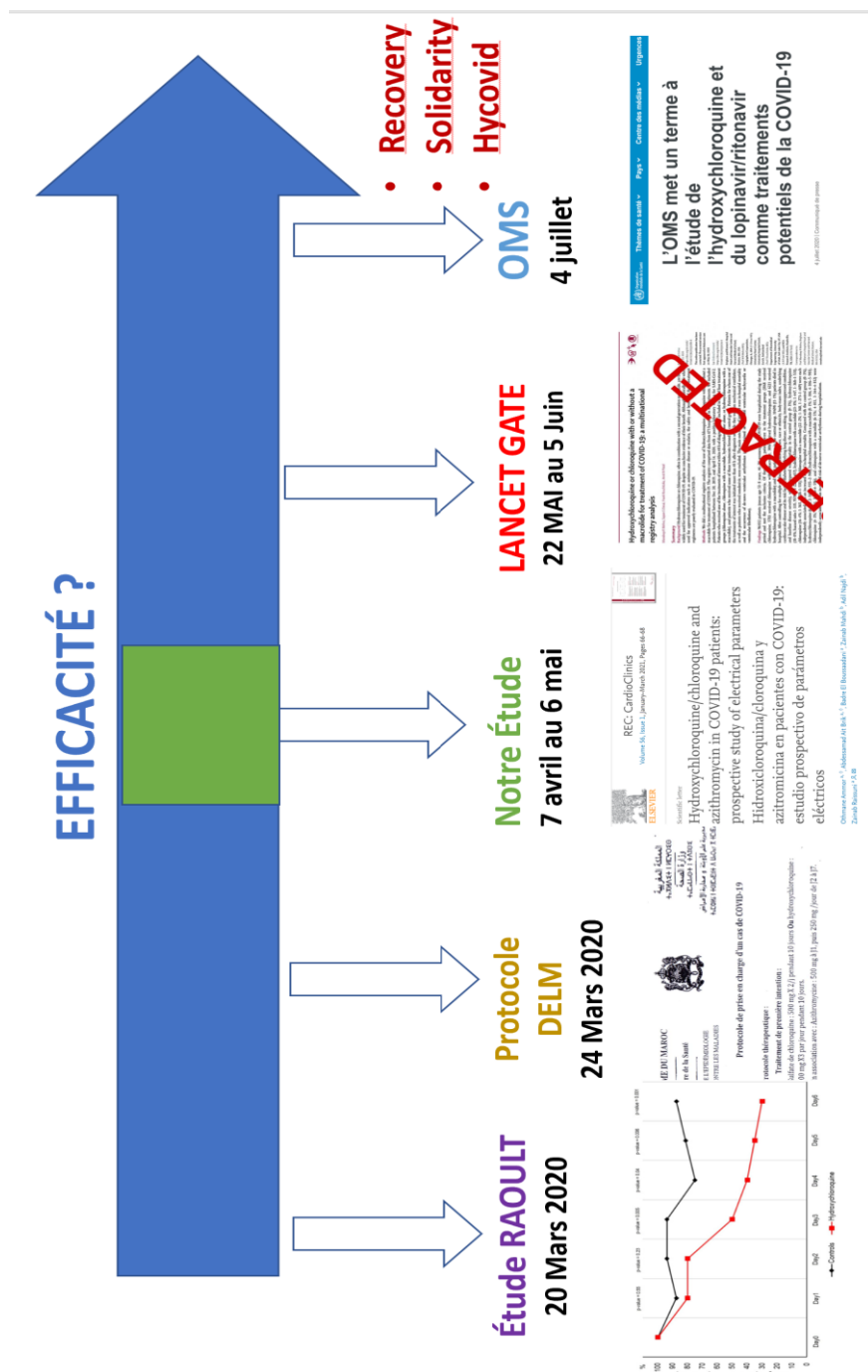


Figure 23: Frise chronologique situant notre étude parmi les grands évènements ayant marqués l'année 2020.

L'utilisation de l'hydroxychloroquine contre la Covid-19 est suggérée début 2020 par des études chinoises, puis par l'infectiologue français [Didier Raoult](#) (en association à l'[azithromycine](#)). Celui-ci publie le 20 mars 2020 une étude non-randomisée portant sur 24 patients ayant reçu 600 mg d'HCQ associée à l'AZT et qui avance une réduction/disparition de la charge virale chez les patients COVID-19 sous cette association thérapeutique.

Une autorisation temporaire à titre dérogatoire dans plusieurs pays est délivrée pour la CQ et l'HCQ, dont le Maroc le 24 mars 2020.

Notre étude s'est déroulée entre le 7 avril et le 6 Mai.

L'étude de The Lancet a provoqué un séisme dans les milieux médicaux ainsi qu'au sein des opinions publiques. Publiée le 22 Mai 2020, Cette étude observationnelle portant sur 96.000 cas dans le monde, compare des groupes de patients soignés à l'hydroxychloroquine et d'autres qui ne le sont pas, et avance que cette molécule serait inefficace voir dangereuse et potentiellement mortelle, avant de se rétracter finalement 15 jours plus tard.

L'hydroxychloroquine fut ensuite écartée par certains, notamment le 15 juin par la FDA aux États-Unis, ainsi que par l'[OMS](#) à la suite d'une série de résultats négatifs ou non probants de différentes études et essais cliniques. **(Recovery, Solidarity, Hycovid) (2) (3)**

L'OMS précise cependant que les études visant les patients non-hospitalisés, ou la prise d'hydroxchloroquine en prévention, ne sont pas interrompues.

C. Données sur la sécurité d'utilisation :

1. Interprétation de nos résultats :

À notre connaissance, notre étude est la deuxième à dépister de manière prospective l'apparition d'anomalies à l'électrocardiogramme, en particulier la modification de l'intervalle QT chez les patients atteints de l'infection par le SARS-CoV-2 et recevant la thérapie combinée, et la première à comparer l'association CQ + AZT Vs HCQ + AZT .

Dans notre étude, l'association CQ / HCQ et AZT a induit un allongement significatif de l'intervalle QTc chez 33 des 87 patients (38%), mais un allongement sévère ($\Delta QTc > 60$ ms ou $QTc > 500$ ms) n'a été noté que chez 13 patients (15%) (**Figure 18, 19**). Un élargissement significatif du QRS a également été noté (tableau 7), mais aucun allongement pathologique n'a été constaté ($QRS > 120$ ms ou $\Delta QRS > 30$ %). En outre, aucun décès par arythmie n'a été signalé dans notre série. Nos résultats sont conformes à la littérature. ((84), (87), (88), (89))

Nous avons constaté que le groupe CHLOROQUINE augmentait nettement plus la durée de l'intervalle QTc et du QRS par rapport au groupe HYDROXYCHLOROQUINE (**tableau 8, 9**), et que les trois patients présentant des extrasystoles ventriculaires isolées se trouvaient dans le groupe chloroquine. L'HYDROXYCHLOROQUINE semble être plus sûre, ce résultat est conforme à la littérature (90).

L'âge avancé était le seul facteur significatif de l'allongement de l'intervalle QTc (tableau 10). L'allongement grave entraînant une interruption du traitement n'a été constaté que chez 5 patients (6%) (tableau 10). Aucun cas de torsade de pointes ou de mort arythmique n'a été observé dans l'ensemble de la cohorte. Seuls 3 patients ont présenté quelques extrasystoles ventriculaires isolées sans tachycardie ventriculaire (**tableau 7**).

2. Comparativement à d'autres études :

Nos résultats confirment ceux des études publiées récemment. Dans la cohorte de Saleh et al, 119 patients (59,2%) ont reçu la thérapie combinée, l'allongement du QTc au-delà 500 ms n'a été observé que chez 11 sujets (9,2 %) ($p = 1,00$) sans aucun cas de torsade de pointes ou de mort arythmique (87).

Chorin et al ont montré dans leur étude portant sur 84 patients recevant le même traitement que l'intervalle QTc s'était sévèrement allongé à plus de 500 ms chez neuf (11%) de ces patients sans qu'aucun cas de torsade de pointes n'ait été enregistré. (88)

Il est intéressant de noter que Raoult et al. rapportent dans leur essai clinique ouvert non randomisé de 1061 patients testés positifs pour le SRAS-CoV-2 l'efficacité et la sécurité de l'association HCQ / AZT. Neuf patients ont présenté un allongement de l'intervalle QTc de plus de 60 ms par rapport à la valeur de référence, mais aucun patient n'a dépassé les 500 ms. Aucun événement arythmogène ni décès n'a été signalé. (89)

Malheureusement, dans l'essai de Mercurio NJ et al, l'un des 11 patients présentant un QTc prolongé a développé une torsade de pointes et a été traité par la LIDOCAINE (84). Contrairement à cette étude, nous n'avons pas calculé le score de Tisdale relatif à chaque patient, cependant, nous avons mené une étude multivariée qui a inclus la plupart de ses facteurs. Nous avons remarqué que dans notre série, il n'y avait pas d'allongement plus important de l'intervalle QT chez les femmes, et que l'âge était le seul facteur significatif de cet allongement (>48 ans). Cependant, la moitié de nos patients hypertendus (n=4) et diabétiques (n=5) avaient un allongement de l'intervalle QT, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif en raison du faible effectif.

D. Perspectives de surveillance électrique :

Comme nos ressources de santé sont limitées et que notre système de santé ne peut pas supporter le nombre accru de patients COVID-19 hospitalisés, qui dépassent la capacité litière, nous devons réfléchir sérieusement à une gestion alternative de ces patients. Raoult propose une sortie précoce des services d'hospitalisation conventionnels avant le 10e jour et un suivi ambulatoire (89).

Malheureusement, notre étude ne retient aucun seuil de sécurité du QTc initial pour lequel il n'y aurait pas de risque d'allongement majeur du QTc, mais nous pensons toujours que nous pouvons potentiellement suggérer le protocole de l'IHU Marseille (sortie précoce) avec un suivi en ambulatoire pour certains patients sélectionnés ; patients de moins de 48 ans, sans aucun facteur de risque cardiovasculaire ou médicament associé à un allongement du QTc.

Une approche novatrice a été décrite dans une publication récente, proposant la télémétrie cardiaque mobile ambulatoire (MCOT) pour la surveillance du QTc et l'apparition d'une éventuelle arythmie, et en minimisant à la fois l'exposition des professionnels de santé et l'utilisation d'équipements de protection individuelle (91). De plus, cet outil intéressant n'est pas facilement disponible dans la majorité des systèmes de santé ; d'autres outils comme des algorithmes sur les SmartWatches sont actuellement en développement pour une meilleure optimisation des soins pendant cette période de pandémie.

E. Les limites de l'étude :

La principale limite de notre étude est le faible effectif de la population, due au fait que celle-ci ait été menée au début de la pandémie, au moment où les patients Covid-19 étaient peu nombreux, ainsi qu'à la polémique qu'a pu susciter la Chloroquine et son dérivé Hydroxylé.

Le faible nombre de patient dans le groupe HCQ + AZT , essentiellement due à des problèmes d'approvisionnement en Hydroxy-chloroquine en début de Pandémie.

Cependant notre étude a permis de répondre à plusieurs questions essentielles, tel que déterminer les profils à risque d'allonger leur QTc et a permis une meilleure appréhension du risque rythmique globale sous cette association thérapeutique, qui demeure jusqu'à ce jour le traitement de 1^{ère} ligne contre la Covid-19 au Maroc.



Conclusion



Dans cette étude, les patients ayant reçu de l'HYDROXYCHLOROQUINE ou CHLOROQUINE en association avec l'AZITHROMYCINE pour le traitement de la pneumonie associée au COVID-19 présentaient un risque élevé d'allongement de l'intervalle QTc. La prescription d'HYDROXYCHLOROQUINE semble être plus sûre que celle de CHLOROQUINE.

En attendant les résultats de l'expérience ministérielle marocaine sur l'efficacité et la sécurité de cette association, et un éventuel changement de la politique de santé concernant le traitement de 1^{ère} ligne contre la Covid-19, les cliniciens doivent soigneusement peser les risques et les avantages de cette association.



Résumés



Résumé

Titre: Hydroxychloroquine/chloroquine et azithromycine chez les patients Covid-19 Étude prospective des paramètres électriques

Auteur: AMMOR Othmane

Mots clés : Hydroxychloroquine / Chloroquine+ Azithromycine ; QTc ; arythmie induite par un médicament ; mort cardiaque subite.

Contexte: La COVID-19 a été déclarée pandémie mondiale le 11 mars 2020. Le protocole HCQ/CQ+AZT a été largement utilisée pour le traitement des patients infectés. Cette combinaison augmente théoriquement le risque d'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc), d'arythmie cardiaque et de mort cardiaque subite.

Objectif : Évaluer la sécurité de l'association HCQ/CQ +AZT.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective et observationnelle de patients atteints de COVID-19 traités par HCQ/CQ+AZT (1). Des ECG en série ont été réalisés pour évaluer l'apparition d'anomalies à l'électrocardiogramme. Le principal objectif était de rechercher une modification de l'intervalle QTc, l'apparition d'une arythmie ou d'une mort cardiaque subite. Nous avons également comparé les changements électriques entre les deux combinaisons HCQ+AZT / CQ+AZT.

Résultats: 87 patients ont été enrôlés. 76 ont reçu la CQ+AZT et 11 ont reçu l'HCQ+AZT. 58 étaient des femmes (66 %) ; l'IMC moyen était de 27,9 kg/m² +/- 5,67. Le diabète et l'hypertension étaient les facteurs de risque cardiovasculaire les plus courants. Aucun décès par arythmie n'a été constaté dans notre étude. L'association HCQ/CQ+AZT a induit un allongement significatif de l'intervalle QTc chez 33 des 87 patients (38 %), mais un allongement sévère n'a été noté que chez 13 patients (15 %), entraînant l'interruption du traitement chez 5 patients (6 %). L'intervalle QTc a été nettement augmenté dans le groupe CQ+AZT par rapport au groupe HCQ+AZT. L'âge était le seul facteur significatif.

Conclusions : L'association a entraîné un allongement de l'intervalle QTc sans risque d'arythmie induite par le médicament ni de mort cardiaque subite. Une surveillance étroite du QTc permet donc une prescription sûre.

Abstract

Title: Hydroxychloroquine/chloroquine and azithromycin in COVID-19 patients: prospective study of electrical parameters

Author: AMMOR Othmane

Key words: Hydroxychloroquine/Chloroquine+ Azithromycin; QTc; drug-induced arrhythmia; sudden cardiac death.

Background: The COVID-19 was declared a global pandemic on March 11th, 2020. HCQ/ CQ + AZT has been widely used for the treatment of infected patients. This combination increases theoretically the risk of corrected QT (QTc) prolongation, cardiac arrhythmia and sudden cardiac death.

Aim: To evaluate the safety of the association . HCQ/ CQ + AZT

Methods: This was a prospective, observational study of patients with Covid-19 treated with chloroquine/hydroxychloroquine + azithromycin. Serial ECGs were performed to assess the onset of electrocardiogram abnormalities. The primary end point was the change in QTc interval and the occurrence of drug induced arrhythmia and sudden cardiac death. Secondly, we compared electrical changes between the 2 combinations: Hydroxychloroquine/chloroquine + azithromycin.

Results: 87 patients were enrolled. 76 received CHLOROQUINE + AZYTHROMYCIN and 11 received hydroxychloroquine + AZYTHROMYCIN. 58 (48.9%) were female, the mean BMI was 27.9 kg/m² +/- 5.67. Diabetes and hypertension were the most common cardiovascular risk factor. No arrhythmic death was noted in our study. The association of chloroquine/hydroxychloroquine and azithromycin induced significative QTc prolongation in 33 of 87 patients (38%), but a severe prolongation was noted in just 13 patients (15%) leading to the interruption of the treatment in only 5 patients (6 %). The QTc was markedly increased in the group chloroquine +AZT Vs Hydroxychloroquine + AZT group. The age was the only factor involved.

Conclusions the association resulted in QTc prolongation without risk of drug induced arrhythmia and sudden cardiac death. A close monitoring of QTc will allow for a safe prescription.

الملخص

العنوان: هيدروكسي كلوروكوين / كلوروكوين وأزيثروميسين في مرضى كوفيد-19

دراسة استباقية للمعلومات الكهربائية

من طرف: عمور عثمان

الكلمات الأساسية: هيدروكسي كلوروكوين/كلوروكوين + أزيثروميسين؛ عدم انتظام ضربات القلب الناجم عن أدوية؛ QTc؛ الموت القلبي المفاجئ

السياق:

تم الإعلان عن COVID-19 جائحة عالمية في 11 مارس 2020. تم استخدام بروتوكول HYDROXYCHLOROQUINE / CHLOROQUINE + AZITHROMYCINE على نطاق واسع لعلاج المرضى المصابين.

هذا المزيج قد يزيد من خطر تطول الفترة QT و الإصابة بعدم انتظام ضربات القلب والموت القلبي المفاجئ.

الهدف:

تقييم سلامة HCQ/ CQ + AZT

الطرق:

هذه الدراسة استباقية وقائمة على تتبع المرضى المصابين بـ COVID-19 اللذين يتلقون دواء HCQ أو AZT + CQ ، تم تتبع تخطيط القلب الكهربائي لتقييم ظهور تعديلات الكهربائية . كان الهدف الرئيسي هو البحث عن تغيير في فترة QTc أو ظهور عدم انتظام ضربات القلب أو الموت القلبي المفاجئ. قمنا أيضًا بمقارنة التغيرات الكهربائية بين مجموعتي HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCIN / CHLOROQUINE + AZITHROMYCIN.

النتائج:

تم تسجيل 87 مريضًا. تلقى 76 الكلوروكوين + أزيثروميسين و 11 تلقى هيدروكسيكلوروكوين + أزيثروميسين. 58 من الإناث (66%) ؛ كان متوسط مؤشر كتلة الجسم 27.9 +/- 5.67 Kg/m2 . كان مرض السكري وارتفاع ضغط الدم من أكثر عوامل الخطر القلبية الوعائية شيوعًا. لم يلاحظ أي وفيات من عدم انتظام ضربات القلب في دراستنا. تسبب HCQ / CQ + AZT في إطالة فترة QTc بشكل ملاحظ عند 33 من 87 مريضًا (38%) ، ولكن لوحظ حدوث إطالة شديدة عند 13 مريضًا فقط (15%) ، مما ألزم توقف العلاج عند 5 مرضى (6%) . تمت زيادة فترة QTc بشكل ملحوظ في مجموعة CHLOROQUINE + AZITHROMYCIN مقارنة بمجموعة HYDROXYCHLOROQUINE + AZITHROMYCIN. كان العمر هو العامل الوحيد المهم.

الاستنتاجات:

أدت هذه الأدوية إلى إطالة فترة QTc دون التعرض لخطر عدم انتظام ضربات القلب أو الموت القلبي المفاجئ. لذلك فإن المراقبة الدقيقة لـ QTc تسمح بوصفة آمنة.



Références



- [1] Ammor O, Ait Brik A, El Boussaadani B, Mahdi Z, Najdi A, Raissuni Z. Hydroxychloroquine/chloroquine and azithromycin in COVID-19 patients: prospective study of electrical parameters. Rec Cardiol Clinics [Internet]. 11 sept 2020 [cité 10 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7486069/>

- [2] Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 déc [cité 23 déc 2020]. Report No.: NCT04315948. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>

- [3] National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Hydroxychloroquine and Azithromycin to Prevent Hospitalization or Death in Persons With COVID-19 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juill [cité 23 déc 2020]. Report No.: NCT04358068-. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358068->

- [4] DELM [Internet]. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: https://www.sante.gov.ma/Pages/ADM_Centrale/Delm.aspx

- [5] El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait Brik A, Ammour O, El Hangouch J, et al. [COVID-19 pandemia: Impact on the cardiovascular system. Data of 1st April 2020]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). mai 2020;69(3):107-14.

- [6] Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* juin 2020;95(6):1213-21.
- [7] Dash A, Torado C, Paw N, Fan D, Pezeshkian N, Srivatsa U. QT correction in atrial fibrillation – Measurement revisited. *J Electrocardiol.* 1 sept 2019;56:70-6.
- [8] 2013 HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes | Heart Rhythm Society [Internet]. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.hrsonline.org/clinical-resources/2013-hrsehraaphrs-expert-consensus-statement-diagnosis-and-management-patients-inherited-primary>
- [9] Schwartz Peter J., Stramba-Badiale Marco, Crotti Lia, Pedrazzini Matteo, Besana Alessandra, Bosi Giuliano, et al. Prevalence of the Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation.* 3 nov 2009;120(18):1761-7.
- [10] Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 7 juill 2008;3(1):18.
- [11] Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation.* 5 déc 2000;102(23):2849-55.

- [12] Schwartz PJ, MD LC, Insolia R. Long QT Syndrome: From Genetics to Management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 1 août 2012;5(4):868-77.
- [13] Mascia G, Arbelo E, Solimene F, Giaccardi M, Brugada R, Brugada J. The long-QT syndrome and exercise practice: The never-ending debate. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(3):489-96.
- [14] Porta-Sánchez Andreu, Spillane David R., Harris Louise, Xue Joel, Dorsey Pat, Care Melanie, et al. T-Wave Morphology Analysis in Congenital Long QT Syndrome Discriminates Patients From Healthy Individuals. *JACC Clin Electrophysiol.* 1 avr 2017;3(4):374-81.
- [15] Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *The Lancet.* 30 août 2008;372(9640):750-63.
- [16] Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 1 mai 2004;1(1):60-4.
- [17] FCCM JEP MD, MS RPD MD. *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult.* Elsevier Health Sciences; 2013. 1877 p.
- [18] Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol.* oct 2013;38(10):417-55.
- [19] Kukla P, Biernacka EK, Baranchuk A, Jastrzębski M, Jagodzińska M. Electrocardiogram in Andersen-Tawil Syndrome. New Electrocardiographic Criteria for Diagnosis of Type-1 Andersen-Tawil Syndrome. *Curr Cardiol Rev.* août 2014;10(3):222-8.

- [20] Napolitano C, Splawski I, Timothy KW, Bloise R, Priori SG. Timothy Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1403/>
- [21] Taboulet P. Torsade de pointes [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/torsades-de-pointes/>
- [22] Taboulet P. Torsade de pointes : traitement [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/torsades-de-pointes-traitement/>
- [23] Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 3 déc 2020;71(9):2311-3.
- [24] Karia R, Gupta I, Khandait H, Yadav A, Yadav A. COVID-19 and its Modes of Transmission. Sn Compr Clin Med. 1 sept 2020;1-4.
- [25] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9.
- [26] de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. Roles Host Gene Non-Coding RNA Expr Virus Infect. 23 juin 2017;419:1-42.

- [27] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 13 mars 2020;367(6483):1260-3.
- [28] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
- [29] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. mai 2020;581(7809):465-9.
- [30] Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. juin 2020;20(6):697-706.
- [31] Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1843-4.
- [32] Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *The BMJ [Internet]*. 21 avr 2020 [cité 28 déc 2020];369. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190077/>

- [33] Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 3 juill 2020;369(6499):50-4.
- [34] Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 12 mai 2020;323(18):1846-8.
- [35] Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. mars 2020;579(7798):270-3.
- [36] Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 14 mai 2020;181(4):894-904.e9.
- [37] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. août 2016;14(8):523-34.
- [38] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.
- [39] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. avr 2020;176:104742.

- [40] Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veersler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):281-292.e6.
- [41] Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. RETRACTED ARTICLE: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*. 7 avr 2020;1-1.
- [42] Pécheur E-I, Borisevich V, Halfmann P, Morrey JD, Smee DF, Prichard M, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol*. 26 févr 2016;90(6):3086-92.
- [43] Khamitov RA, Loginova SI, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. [Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures]. *Vopr Virusol*. août 2008;53(4):9-13.
- [44] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. mars 2020;30(3):269-71.
- [45] 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 juill 2020;71(15):732-9.

- [46] Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1608-21.
- [47] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* [Internet]. 22 août 2005 [cité 29 déc 2020];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>
- [48] 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.* juill 2020;56(1):105949.
- [49] Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* juin 2020;50(4):384.
- [50] Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 18 juin 2020;382(25):2411-8.

- [51] Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 24 avr 2020;3(4):e208857.
- [52] de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2014;58(8):4875-84.
- [53] Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *C R Biol*. 5 juin 2020;343(1):33-9.
- [54] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. sept 2006;3(9):e343.
- [55] Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. juin 2020;178:104786.
- [56] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 mai 2020;382(19):1787-99.

- [57] Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2 | Johnson & Johnson [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
- [58] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* [Internet]. 2 mai 2018 [cité 29 déc 2020];9(2). Disponible sur: <https://mbio.asm.org/content/9/2/e00221-18>
- [59] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 16 mai 2020;395(10236):1569-78.
- [60] Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 11 juin 2020;382(24):2327-36.
- [61] Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 10 févr 2016;19(2):181-93.
- [62] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. mai 2020;39(5):405-7.

- [63] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 7 août 2020;369(6504):718-24.
- [64] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. août 2005;11(8):875-9.
- [65] Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. août 2020;14(4):283-7.
- [66] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 23 avr 2020;382(17):1653-9.
- [67] Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. mars 2020;63(3):364-74.
- [68] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 18 juin 2020;382(25):e102.
- [69] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 2 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2008975>

- [70] Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 18 juin 2020;382(25):2431-40.
- [71] Allison SJ. SARS-CoV-2 infection of kidney organoids prevented with soluble human ACE2. *Nat Rev Nephrol*. juin 2020;16(6):316.
- [72] Cook GC, Zumla A, Manson P. Manson’s tropical diseases. [Internet]. Edinburgh: Saunders; 2009 [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-B9781416044703X50010>
- [73] OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 2 Mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/>
- [74] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 16 mars 2020;14(1):72-3.
- [75] Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>

- [76] Hydroxychloroquine Halted in WHO-Sponsored Covid-19 Trials. Bloomberg.com [Internet]. 17 juin 2020 [cité 2 janv 2021]; Disponible sur:<https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-06-17/hydroxychloroquine-testing-halted-in-who-sponsored-covid-trial>
- [77] White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*. août 2007;7(8):549-58.
- [78] Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med*. juill 1996;24(7):1189-95.
- [79] Touze JE, Heno P, Fourcade L, Deharo JC, Mafart B, Lemaitre X. La toxicité cardiaque des antipaludéens. *Médecine Mal Infect*. 1 déc 1999;29:S316-25.
- [80] 20.1 Introduction | Précis d'Anesthésie Cardiaque 5 [Internet]. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pac5.ch/fr/node/942/take>
- [81] Antiarythmiques classe I [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/sodium-medicaments/antiarythmiques-classe-i/>
- [82] boss. Chloroquine et hydroxychloroquine [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2020 [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-point-dinformation/>

- [83] AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram | Circulation [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096>
- [84] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 1 sept 2020;5(9):1036-41.
- [85] Nouveau coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAiAxKv_BRBdEiwAyd40NmY_h4jecksB8vJokUl7AVTns1f4Ivl5XQnnZXaG71ZgA24RRtB3xoCuNMQAvD_BwE
- [86] Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WVR, Crouse ELB, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis.* oct 2013;1(5):155-65.
- [87] Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* juin 2020;13(6):e008662.

- [88] Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. sept 2020;17(9):1425-33.
- [89] Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. juin 2020;35:101738.
- [90] Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit T (Bee). Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 1 avr 2020;9(3):215-21.
- [91] Chang D, Saleh M, Gabriels J, Ismail H, Goldner B, Willner J, et al. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 21 avr 2020 [cité 29 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173810/>
- [92] Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet Lond Engl*. 22 mai 2020;

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021
أطروحة رقم: 57

هيدروكسي كلوروكوين / كلوروكين و أزيثروميسين في مرضى كوفيد-19 دراسة استباقية للمعلومات الكهربائية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد عثمان عمور

المزاد في 14 يوليوز 1993 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي طنجة - تطوان - الحسيمة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : هيدروكسي كلوروكين/كلوروكين + أزيثروميسين؛ عدم انتظام ضربات

القلب الناجم عن أدوية؛ QTc؛ الموت القلبي المفاجئ

أعضاء لجنة التحكيم:

السيدة ابتسام فلات

أستاذة في أمراض القلب

السيد هشام بوزلماط

أستاذ في أمراض القلب

السيدة زينب الريسوني

أستاذة مساعدة في أمراض القلب

السيد إلياس أسفالو

أستاذ في أمراض القلب

رئيسة

مشرف

مساعد مشرف

عضو