

TORSADES DE POINTES ET MACROLIDES

Parmi les macrolides, c'est surtout l'érythromycine (le plus souvent en i.v.) et, dans une moindre mesure, la clarithromycine qui présentent un risque accru de torsades de pointes. Ces médicaments ont intrinsèquement la capacité d'allonger l'intervalle QT, mais peuvent aussi, par inhibition du CYP3A4, accroître les taux plasmatiques d'autres médicaments qui eux aussi allongent l'intervalle QT (p.ex. le cisapride*, le pimozone, le disopyramide). La télithromycine (KETEK), un macrolide récemment commercialisé, semble avoir les mêmes effets. Les notices des spécialités à base d'érythromycine, de clarithromycine et de télithromycine mentionnent ce risque et celles des spécialités à base d'érythromycine pour administration intraveineuse insistent sur le fait que des troubles graves du rythme cardiaque avec évolution fatale ont été rapportés chez des nouveau-nés traités pendant plusieurs jours par des doses élevées.

Un rapport relatif aux notifications spontanées de torsades de pointes observées aux Etats-Unis avec les macrolides est paru dans *Clinical Infectious Diseases* [35, 197-200 (2002)]. Il en ressort que, dans beaucoup de cas, on notait la présence d'un ou de plusieurs des facteurs de risque connus pour favoriser la survenue de torsades de pointes, tels que hypokaliémie, prise concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT (par exemple, les neuroleptiques, les antiarythmiques, la kétansérine), et prise concomitante d'un médicament pouvant allonger l'intervalle QT et dont le métabolisme peut en plus être inhibé par l'érythromycine ou par la clarithromycine (en particulier, le cisapride*, la terfénadine** et l'astémizole**). Le Répertoire Commenté des Médicaments (édition 2003, p. 73-74) donne plus de détails au sujet des facteurs de risque.

Le texte qui précède aborde l'inhibition du métabolisme de certains médicaments par l'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine. De plus, une augmentation des taux plasmatiques d'érythromycine, associée à un risque accru de survenue de torsades de pointes, peut être observée si l'érythromycine est associée à des produits qui inhibent son métabolisme, comme par exemple le jus de pamplemousse, la ciclosporine, les inhibiteurs de la protéase virale, le kétoconazole ou l'itraconazole. Peu de données sont disponibles au sujet des médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de la clarithromycine ou de la télithromycine. On a toutefois pu observer que l'indinavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de la clarithromycine et, peut être, de la télithromycine.

* En raison du risque de torsades de pointes, la prescription et la délivrance du cisapride ont été soumises à certaines conditions en Union Européenne (voir Folia de février 2003).

** En raison du risque de torsades de pointes, la terfénadine et l'astémizole ont été retirées du marché belge.