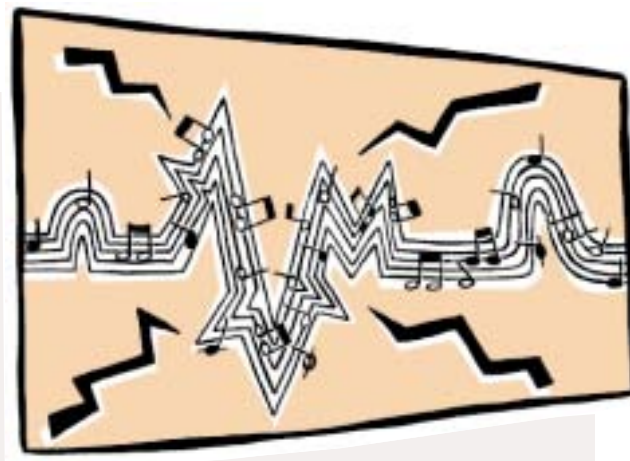




ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET ANTIHISTAMINIQUES H1

Faire la balance bénéfices-risques

- Les antihistaminiques H1 sont destinés au traitement de troubles gênants mais bénins.
- Plusieurs antihistaminiques H1 ont été retirés du marché pour cause de torsades de pointes et autres troubles du rythme cardiaque.
- Le risque cardiaque semble plus faible avec certains antihistaminiques pour lesquels on dispose d'un long recul.



Les torsades de pointes constituent un trouble du rythme cardiaque particulier : il s'agit d'une tachycardie ventriculaire caractérisée par des complexes QRS d'amplitude et de durée changeantes de façon cyclique, dessinant des oscillations autour de la ligne isoélectrique (1).

Un trouble du rythme cardiaque parfois grave. Les torsades de pointes surviennent toujours en présence d'un allongement de l'intervalle QT en dehors des crises. Elles peuvent entraîner des malaises et des syncopes, et surtout une fibrillation ventriculaire et un arrêt cardio-respiratoire (1). Elles sont favorisées par divers troubles métaboliques (tels qu'hypokaliémie, hypocalcémie), divers troubles cardiaques (tels que bradycardie, intervalle QT long congénital), à leur consommation d'alcool et divers médicaments (1).

Retrait de plusieurs antihistaminiques. Les troubles du rythme cardiaque à type de torsades de pointes provoqués par certains antihistaminiques sont connus depuis la fin des années 1980 (2). Le mécanisme de déclenchement de ce trouble du rythme est lié, pour les antihistaminiques incriminés, à leur possibilité d'allonger l'intervalle QT. Les premières observations ont mis en cause l'*astémizole* (ex-Hismanal[®]) et la *terfénadine* (ex-Teldane[®]), lors de surdosages mais aussi lors d'interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs enzymatiques, tels que

certaines antifongiques et certains macrolides (3). Des cas mortels ont ensuite été rapportés (4).

En février 1997, l'Agence française du médicament a décidé de suspendre la mise sur le marché de toutes les formes de *terfénadine* (2). Il a fallu attendre l'année 1999 pour que l'*astémizole* soit retiré du marché par le fabricant Janssen-Cilag (5).

Incertitudes. Depuis, les effets indésirables cardiaques graves notifiés semblent très rares avec d'autres antihistaminiques H1 "non sédatifs-non anticholinergiques" : *cétirizine* (Virlix[®] et Zyrtec[®]), *fexofénadine* (Telfast[®]) et *loratadine* (Clarityne[®]) (2,6).

Mais la *mizolastine* (Mizollen[®]) est apparue en 2001 dans la liste des médicaments qui peuvent provoquer des torsades de pointes selon le supplément interactions du dictionnaire Vidal (7). La *mizolastine* est contre-indiquée en association avec des médicaments qui peuvent diminuer son métabolisme hépatique par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome 450 : les inhibiteurs de la protéase du HIV, la *clarithromycine* (Naxy[®], Zeclar[®]), l'*érythromycine* (Erythrocin[®] ou autre), l'*itraconazole* (Sporanox[®]) et le *kétoconazole* (Nizoral[®]) ainsi que des médicaments sources de torsades de pointes.

L'*ébastine* est susceptible d'allonger l'intervalle QT, et son RCP déconseille son association avec le *kétoconazole*, l'*itraconazole*, l'*érythromycine*, la *clarithromycine* et la *josamycine* (Josacine[®]).

Prudence dans les choix. S'agissant de médicaments destinés au traitement symptomatique de troubles bénins, et dotés d'une efficacité modeste, il est préférable de ne pas utiliser d'antihistaminiques H1 potentiellement dangereux. La préférence doit aller aux antihistaminiques H1 qui, malgré un long recul de commercialisation, n'ont pas ou ne semblent pas avoir à ce jour d'effet grave sur l'intervalle QT tels que la *cétirizine* ou la *loratadine*. Il est difficile de désigner celui qui expose au moindre risque. Quoi qu'il en soit, une pharmacovigilance active est de mise pour tout ce groupe de médicaments.

©LRP

-
- 1- Prescrire Rédaction "Les torsades de pointes" *Rev Prescr* 1997 ; **17** (175) : 506.
 - 2- Prescrire Rédaction "Torsades de pointes induites par la terfénadine (Teldane[®])" *Rev Prescr* 1997 ; **17** (174) : 427-428.
 - 3- Prescrire Rédaction "Torsades de pointes induites par des antihistaminiques H1" *Rev Prescr* 1992 ; **12** (115) : 76.
 - 4- Prescrire Rédaction "Torsades de pointes induites par l'astémizole et la terfénadine" *Rev Prescr* 1995 ; **15** (155) : 668-669.
 - 5- Prescrire Rédaction "Arrêt de commercialisation de l'astémizole" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (198) : 591.
 - 6- Prescrire Rédaction "Mizolastine, un antihistaminique H1 de plus" *Rev Prescr* 1999 ; **19** (201) : 811-814.
 - 7- Prescrire Rédaction "Interactions médicamenteuses nouveautés 2001" *Rev Prescr* 2001 ; **21** (219) : 515-520.