



Effets neuropsychiques des macrolides

● **L'examen des bases de données de pharmacovigilance de divers pays européens montre que des effets neuropsychiques sont rapportés avec des macrolides tels que des hallucinations, des délires, des épisodes maniaques, et parfois des dépressions. Des adultes et des enfants sont touchés. Ces effets semblent rares et régressent à l'arrêt du macrolide.**

● **En pratique, repérer l'origine de ces troubles et arrêter le macrolide rend service aux patients.**

Rev Prescrire 2010 ; 30 (316) : 115.

Le profil d'effets indésirables de l'érythromycine est principalement constitué de troubles digestifs, d'ototoxicités réversibles et de troubles du rythme cardiaque. Les atteintes hépatiques, pancréatiques et cutanées semblent plus rares (1).

Des effets neuropsychiques tels que des confusions, des hallucinations ou des épisodes maniaques ont aussi été rapportés avec l'érythromycine (2,3).

Les autres macrolides semblent partager le profil d'effets indésirables de l'érythromycine. Qu'en est-il des effets neuropsychiques des macrolides ?

Des données de pharmacovigilance européenne apportent quelques éléments de réponse.

Clarithromycine : manie et hallucinations. Des épisodes psychotiques aigus, des délires, des hallucinations et des épisodes maniaques ont été rapportés avec la clarithromycine (2,3). Un bulletin de pharmacovigilance espagnol a rapporté qu'au mois de juin 2008, la base de pharmacovigilance espagnole, contenait 9 cas d'épisodes maniaques chez des patients traités par la clarithromycine (4). Les patients, 7 femmes et 2 hommes, étaient âgés de 45 ans à 73 ans et n'avaient pas d'antécédent psychiatrique. Dans 4 cas, l'épisode maniaque a été le seul effet indésirable rapporté. Dans 5 cas, ont aussi été rapportés divers troubles neuropsychiques : hallucinations, délire, syndrome dépressif, confusion, insomnie, trouble névrotique, pensées anormales, et cauchemars.

L'épisode maniaque est apparu pour 5 patients dans les 48 heures après introduction de la clarithromycine. L'évolution, connue pour 8 patients, a été favorable en 1 jour à 12 jours.

Un bulletin de pharmacovigilance italien a aussi rapporté des observations de troubles neuropsychiques liés à la clarithromycine. En 2008, la base de pharmacovigilance italienne contenait 15 cas d'hallucinations chez des patients traités par la clarithromycine (5).

Télithromycine : confusion et hallucinations. Sur demande expresse de Prescrire, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a transmis un bilan des données concernant des effets indésirables de la télithromycine. Parmi les notifications enregistrées dans la base européenne de pharmacovigilance depuis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en juillet 2001 jusqu'au 9 janvier 2008, 38 cas de confusion ont été recensés, dont 13 graves, et 27 observations d'hallucinations (a)(6).

Divers macrolides impliqués. En 2000, le Centre belge de pharmacovigilance a signalé qu'entre 1995 et 2000, 14 notifications d'effets indésirables neuropsychiques ont été colligées avec plusieurs macrolides : azithromycine, clarithromycine, dirithromycine et roxithromycine. 4 cas concernaient des enfants de moins de 10 ans. Les effets indésirables rapportés étaient des vertiges, des cauchemars, des hallucinations, de l'agitation et de l'anxiété. Chez 10 patients, les effets sont survenus dès le début du traitement et plus précisément dès le premier jour de traitement chez 7 d'entre eux. L'évolution, quand elle a été connue, a été favorable (7).

En pratique. Chez les patients qui ont des troubles neuropsychiques d'apparition récente, mieux vaut ne pas oublier, parmi les causes envisagées, les effets indésirables des médicaments, y compris ceux qui ne sont pas des psychotropes, et notamment les macrolides.

Mieux vaut aussi éviter d'exposer les patients à de tels risques lorsque la balance bénéfices-risques est manifestement défavorable, comme c'est le cas par exemple avec la télithromycine.

©Prescrire

.....
a- La télithromycine n'a pas d'avantage sur les autres macrolides en termes d'efficacité, alors qu'elle expose à des effets indésirables particulièrement graves. Après réévaluation en 2006 et 2007, l'Agence européenne du médicament a restreint certaines indications de Ketek® en deuxième ligne pour ces raisons. Le RCP incite en outre à prendre Ketek® de préférence au coucher en raison des risques de troubles visuels et de perte de connaissance (réf. 8,9,10).

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.
1- Prescrire Rédaction "16-1. Patients ayant une infection ORL courante" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314 suppl. interactions médicamenteuses).
2- "Erythromycin + clarithromycin + telithromycin". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 28 novembre 2009 : 55 pages.
3- Prescrire Rédaction "Manie sous antibiotiques" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (239) : 351.
4- "Mania asociada a claritromicina" *Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la comunidad de Madrid* 2009 ; **15** (2) : 2 pages.
5- "Clarithromicina e allucinazioni" *Reazioni* 2009 ; **3** (12) : 6.
6- European Medicines Agency "CHMP variation assessment report Ketek® telithromycin" 25 septembre 2008. Lettre à Prescrire le 14 janvier 2009 : 9 pages.
7- "Effets indésirables centraux des macrolides" *Folia Pharmacotheapeutica* 2000 ; **27** (4) : 32.
8- Prescrire Rédaction "Télithromycine : trop de risques graves, mais des agences frileuses" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (283) : 347.
9- Prescrire Rédaction "Télithromycine : troubles visuels" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 905-906.
10- Prescrire Rédaction "télithromycine-Ketek®. S'ajoute inutilement à 8 macrolides déjà sur le marché" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (233) : 731-734.

DCI	France	Belgique	Suisse
azithromycine	ZITHROMAX® ou autre	ZITROMAX® ou autre	ZITHROMAX® ou autre
clarithromycine	NAXY®, ZECLAR® ou autre	BICLAR® ou autre	KLACID® ou autre
dirithromycine	ex-DYNABAC®	ex-UNIBAC®	—
érythromycine	ERYTHROCINE® ou autre	ERYTHROFORTE® ou autre	ERYTHROCINE® ou autre
roxithromycine	RULID® ou autre	RULID® ou autre	RULID®
télithromycine	KETEK®	KETEK®	—



PRÉCISIONS ET CORRECTIONS

N° 316 - p. 115 - Effets neuropsychiques de la clarithromycine

La référence 4 de notre texte date de **2008** (volume 15, n° 2), et non 2009 comme mentionné par erreur.