

ANNEXE 8. LISTE DES ANTI-HISTAMINIQUES H1 AVEC AMM DANS L'URTICAIRE

DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	NOM COMMERCIAL (EXEMPLES)	ÂGE	DEMI-VIE	ADAPTATION POSOLOGIQUE ^a	RISQUE DE TORSADES DE POINTE ^b
PREMIERE GÉNÉRATION					
BROPHENIRAMINE	Dimegan®	≥ 12 ans	25h	IR IH	-
CYPROHEPTADINE	Periactine®	≥ 6 ans	10-15h	IR	-
DEXCHLORPHENIRAMINE	Polaramine®	≥ 6 ans	14-25h	IR IH	+
HYDROXYZINE	Atarax®	≥ 30 mois	11-20h 4h (enfant)	IR IH Sujet âgé	+++
MEQUITAZINE	Primalan®	≥ 6 ans	18h	IH	+++
PROMETHAZINE	Phénergan®	Adulte	10-15h	IR IH	+++
SECONDE GÉNÉRATION					
BILASTINE	Bilaska® Inorial®	≥ 12 ans	14,5h	IR	++
CETIRIZINE	Zyrtec® Virlix® Zyrtecset®	≥ 2 ans	10h	IR (si cl<80 ml/min) Sujet âgé	-
DESLORATADINE	Aerius® Dasselta®	≥ 1 an	27h	IR Sujet âgé	+
EBASTINE	Kestin®	≥ 12 ans	15-19h	IR	++
FEXOFENADINE	Telfast®	≥ 12 ans	11-15h	IR	+
LEVOCETIRIZINE	Xyzall®	≥ 6 ans	7,9h	IR (si cl<80 ml/min) IH sujet âgé	-
LORATADINE	Clarityne® ^c	≥ 6 ans	8,4h	IH sujet âgé	-
MIZOLASTINE	Mizollen®	≥ 12 ans	13h	IH	++
RUPATADINE	Wystamm® ^d	≥ 12 ans	5,9h	IR IH	+

^a= adaptation posologique en cas : IR = d'insuffisance rénale (cl< 60 ml/min) ; IH = d'insuffisance hépatique

^b= torsades de pointe : +++= risque avéré majeur ; ++ = risque faible ; + = risque suspecté ; - = pas de risque à ce jour

^c= arrêt de commercialisation prochaine de la forme sirop (l'âge minimum passera de 2 à 6 ans) (source : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

^d= arrêt de commercialisation prochaine de la forme sirop (l'âge minimum passera de 2 à 12 ans) (source : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

XIV. DONNÉES DE LA PHARMACOVIGILANCE

✦ Anti-H1 et risque cardiovasculaire (Annexe 8)

Une augmentation du risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointe est documentée avec l'hydroxyzine, la mequitazine et la prométhazine pour les anti-H1 de 1^{ère} génération et avec la mizolastine, l'ébastine et la bilastine pour ceux de seconde génération. Ce risque est dose-dépendant.

Ceci doit conduire à :

- ne pas dépasser la posologie maximale recommandée dans le RCP* de ces médicaments,
- ne pas les prescrire aux patients porteurs d'un QT long congénital ou acquis ni aux patients à risque d'allongement du QT : pathologie cardiovasculaire, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), bradycardie, ...
- ne pas les associer aux médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptibles d'induire des torsades de pointes (certains neuroleptiques, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipaludéens, antibiotiques, antifongiques, méthadone ...cf référentiel interaction de l'ANSM <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuse>).
- ne pas les associer aux médicaments qui augmentent leur concentration.

✦ Anti-H1 et grossesse

La plupart des anti-H1 actuellement utilisés n'exposent pas à un risque démontré de malformations fœtales en cas de prescription au 1^{er} trimestre. Cependant, les données disponibles sont encore insuffisantes pour exclure tout risque avec les produits les plus récents. Un risque d'hypospadias a été évoqué avec la loratadine, mais non confirmé par d'autres études.

Au 1^{er} trimestre, un anti-H1 de 2^{ème} génération qui bénéficie d'un recul d'utilisation important pendant la grossesse est à préférer (cétirizine, lévocétirizine, desloratadine en première intention, et en seconde intention la fexofénadine). Après le 1^{er} trimestre, tous les anti-H1 non sédatifs et peu atropiniques (2^{ème} génération) peuvent être utilisés.

Si un anti-H1 de 1^{ère} génération est souhaité au 1^{er} trimestre, la chlorphénamine, la dexchlorphéniramine, la phéniramine ou la prométhazine peuvent être prescrites, mais leur

utilisation est déconseillée en fin de grossesse, en raison du risque de sédation et de manifestations atropiniques néonatales (tachycardie, distension abdominale, iléus méconial...).

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) peut être consulté en ligne (www.lecrat.fr) et les centres régionaux de pharmacovigilance peuvent être sollicités.

✚ **Anti-H1 et allaitement**

Les anti-H1 passent dans le lait maternel à des degrés variables. La plupart sont déconseillés pendant l'allaitement en raison du risque de sédation. Cependant, l'allaitement est possible avec la cétirizine, la lévocétirizine, la loratadine et la desloratadine, les données disponibles à ce jour étant en faveur d'un passage lacté faible. Il n'est pas recommandé d'arrêter ces anti-H1 en cas d'allaitement. L'objectif est d'atteindre la dose minimale efficace.

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) peut être consulté en ligne (www.lecrat.fr) et les centres régionaux de pharmacovigilance peuvent être sollicités.

✚ **Anti-H1 et interactions médicamenteuses (Annexe 8)**

Les anti-H1 pour lesquels le risque d'allongement du QT est documenté (mizolastine, ébastine, bilastine, hydroxyzine, mequitazine et prométhazine) ne doivent pas être associés aux médicaments connus pour allonger le QT (certains neuroleptiques, anti-arythmiques, antidépresseurs, antipaludéens, antibiotiques, antifongiques, méthadone ...cf RCP) ni aux médicaments inhibiteurs enzymatiques puissants (tels que certains macrolides, antifongiques azolés, anti-VIH,... cf RCP) qui augmentent leur concentration et majorent le risque de troubles du rythme.

La ciclosporine peut augmenter les concentrations de bilastine et de mizolastine.

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse rapportée avec la cétirizine, la lévocétirizine, la fexofénadine, la loratadine et la desloratadine.

✚ **Anti-H1 et sujets à risques**

En raison de leurs particularités pharmacocinétiques (en particulier leur élimination), la posologie de certains anti-H1 doit être diminuée en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique et chez le sujet âgé. Une posologie non adaptée à ces situations majore le risque d'effets indésirables dose-dépendants (en particulier neurologiques et cardiovasculaires).

Sujet âgé :

Pour les traitements chroniques, il est préférable de privilégier un anti-H1 peu anticholinergique (lévocétirizine, desloratadine) en raison du potentiel retentissement cognitif.

Altération de la fonction rénale :

- clairance < 80 ml/min (selon Cockcroft) : diminuer la posologie de cétirizine et lévocétirizine
- clairance < 60 ml/min (selon Cockcroft) : diminuer la posologie de desloratadine, bilastine, ébastine, rupatadine, fexofenadine et hydroxyzine.

Altération de la fonction hépatique :

Les posologies de lévocétirizine, loratadine, mizolastine, rupatadine et d'hydroxyzine doivent être diminuées.

✦ **Ciclosporine et grossesse** [Trojan, 2012 ; Doshi, 2009 ; Neverman, 2014]

Chez les femmes traitées par ciclosporine, l'incidence des malformations fœtales n'est pas différente de celle attendue dans la population générale (environ 4%). L'incidence élevée de la prématurité (40-60%), des petits poids de naissance (30-60%) et des pré-éclampsies (10 à 30%) observées dans les études chez les greffées, s'explique probablement par la pathologie maternelle plus que par la ciclosporine. En revanche, il semble exister un risque accru d'infections materno-fœtales. Des cas isolés de thrombopénie, de neutropénie et de lymphopénie néonatale sont rapportés, pouvant justifier une NFS dans les 1^{ers} jours de vie chez le nouveau-né. Le suivi à plus long terme d'enfants exposés *in utero* n'a pas mis en évidence d'anomalies de la fonction rénale.

✦ **Ciclosporine et allaitement** [Trojan, 2012 ; Doshi, 2009 ; Neverman, 2014]

La ciclosporine passe dans le lait maternel, cependant la quantité de ciclosporine ingérée *via* le lait est faible et dose-dépendante. Pour une dose maternelle de 180 mg à 400 mg/j, elle représente moins de 5% de la posologie thérapeutique rapportée au poids et moins de