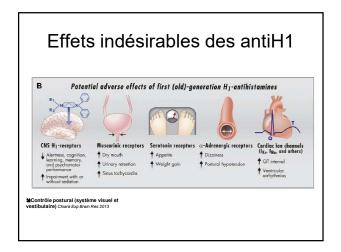


# Effets bénéfiques des antiH1 \*\*Beneficial effects of H1-antihistamines\*\* \*\*Bruck effects\*\* \*\*Bruck effect



# Classification des anti H1



- · Classification chronologique par ordre de découverte
- En génération de médicament :

Antihistaminiques de 1ère génération

Antihistaminiques de 2e génération

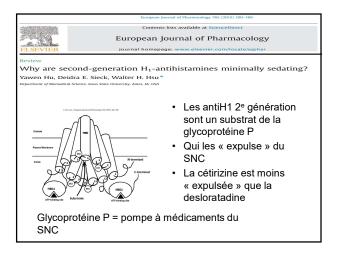
Efficacité liée au groupement éthanolamine
 = analogue de la chaîne latérale de l'histamine qui se fixe sur le R H1

#### Antihistaminiques de 1e génération

- · Passage barrière hémato-encéphalique
- Faible spécificité pour les récepteurs H1: plus d'effets secondaires
- Action rapide en 30 min
- Se fixent au même endroit que l'histamine, de manière peu durable: durée d'action courte, nécessité de prises pluriquotidiennes
- Métabolisé par le foie: **interaction** par le cytochrome p450 sur le métabolisme de certains médicaments (kétoconazole, cimetidine, macrolides...)

### Antihistaminiques de 2e génération

- Action non compétitive, plus stable sur le récepteur H1: efficace > 8h
- Faible passage barrière hémato encéphalique → non sédatifs
- Affinité plus forte que 1e génération sur les récepteurs H1 périphériques
- Certains n'ont pas de métabolisme hépatique → pas d'incompatibilité médicamenteuse
- · Pas d'action sur la tension oculaire ou la prostate



| Antihistaminiques anti-H1 (D'après Thériaque, Simons NEJM 2004) |   |  |  |  |
|---|---|--|--|--|
| Familles  | 1ère génération   | 2 <sup>ème</sup> génération  |  |  |
| Alkylamines   | Chlorphéniramine (Polaramine®)<br>Bromphéniramine (Dimégan®)<br>Triprolidine (Actifed Rhume®)   | Acrivastine  |  |  |
| Pipérazines   | Hydroxyzine (Atarax®) Buclizine, Cyclizine, Oxatomide   | Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®)<br>Levocétirizine (Xyzall®)  |  |  |
| Pipéridines   | Ketotifen (Zaditen®) Cyproheptadine (Périactine®) Azatadine, Diphenylpyraline   | Fexofenadine (Telfast®) Loratadine (Clarityne®) Desloratadine (Aérius®) Mizolastine (Mistaline®, Mizollen®) Ebastine (Kestin®) Rupatadine (Wystamm®) Astemizole, Terfenadine |  |  |
| Ethanolamines   | Diphenhydramine (Actifed Rhume jour et nut®, Nautamine®) Doxylamine (Donormyl®, Dolirhumepro®) Dimenhydrinate, (MERCALM®) Carbinoxamine, Clemastine, Phenyltoloxamine |  |  |  |
| Ethylène-diamines   | Antazoline, Pyrilamine, Tripelennamine  | -  |  |  |
| Phénothyazines  | Promethazine (Phenergan®) Alimemazine (Théralène®)  | -  |  |  |
| Autres  | Doxepin (Quitaxon®)   | Bilastine (Inorial®, Bilaska®)   |  |  |

## Indications des antiH1

- Rhinite allergique
  - Efficacité sur rhinorrhée, éternuements, prurit. Voie orale ou nasale
- Conjonctivite allergique
  - AntiH1 efficaces sur le prurit, erythème, larmoiement et oedème. Voit orale ou instillation oculaire++
- Urticaire aigue et chronique
- Mastocytoses: prurit et flush
- Asthme allergique
- Toux, vomissements, mal des transports
- Prurit idiopathique avec troubles de l'humeur

#### Non-indication des antiH1

Pathologies dans lesquels les antiH1 ne sont pas un traitement de 1ère intention+++:

- Dermatite atopique (Van Zuuren Syst rev 2014)
- Anaphylaxie
  - Adrénaline reste le traitement de choix.
- Insomnie:
  - AntiH1 de 1e génération largement prescrits mais non indiqués: balance bénéfice/risque non favorable (Roussin PlosOne 2013)
  - Pas d'intérêt d'associer benzodiazépine et antiH1 (Montoro, JIACI 2013)
    - 1e génération: interaction: augmentation somnolence diurne
    - · 2e génération: pas d'interaction



#### Contre-indications des antiH1

- · Liées à une hypersensibilité connue
- · Liées aux effets anticholinergiques
- · Liées au risque de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) concernant certains produits
- · Liées au risque de somnolence



# Antihistaminiques et âge

- < 1 an : Pas d'AMM
- > 1 an: Promethazine (Phenergan®), Alimemazine (Théralène®), Desloratadine
- > 2 ans: Méquitazine (Primalan®), Cetirizine, Levocetirizine, Loratadine, Rupatadine (solutions buvables)
- > 30 mois: Dexchlorpheniramine (Polaramine®), Hydroxyzine
- > 6ans: formes cp
- > 12 ans: Fexofenadine, Ebastine, Bilastine



# En pratique, les anti-H1 sont-ils tous équivalents?

(1ère versus 2ème génération et entre 2ème génération)

#### Effets indésirables:

1ère génération versus 2ème génération (1)

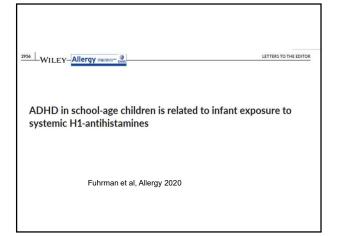
- Somnolence
  - 2<sup>ème</sup> génération moins sédatifs (Juhlin Allergy 1995)
  - Loratadine (Clarityne®) et fexofenadine (Telfast®) classés non sédatifs par FDA
  - (Simons Clin Exp allergy 1996, Nolen Clin Ther 1997)
  - Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) et lévocétirizine (Xyzall®)classés sédatifs par FDA, risque relatif sédation 2X supérieur/placebo
- · Prise de poids
  - Moins fréquente avec 2<sup>ème</sup> génération

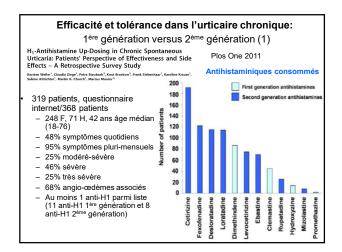
#### Effets indésirables:

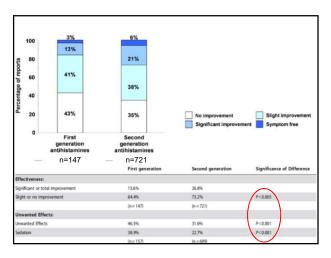
1ère génération versus 2ème génération (2)

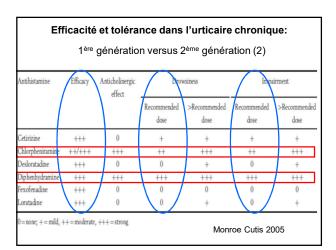
- Toxicité cardiaque
  - Allongement QT (blocage canaux K+) décrit initialement pour terfenadine, astémizole (retirés du marché)
  - Toxicité possible pour doxepin (Quitaxon®), hydroxyzine (Atarax®) à dose élevée
  - Pas de cardiotoxicité des antiH1 de nouvelle génération actuellement commercialisé, y compris à posologie élevée actuerrement commercialisé, y compris à posologie élevée (cétirizine, bilastine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, mizolastine, loratadine, rupatadine) (Dumoulin, RFA 2006, Cataldi, Clin et Exp Allergy, 2019)

    • → avis cardiologique de principe si comorbidité cardiologiques, QT long, âge élevé, hypokaliémie et hypomagnesemie
- Autres effets
  - Avec les 1ère génération
  - Mydriase, sécheresse oculaire et buccale, constipation, hypotension, confusion, délire, hallucinations...









#### Efficacité dans l'urticaire chronique:

- « 1ère génération + 2e génération » versus « 2e génération seul »
- Étude randomisée, en double aveugle, avec cross-over
  - 24 patients
  - Comparaison: levocétirizine 15mg/j + hydroxyzine 20mg/j le soir pendant 5 jours vs levocetirizine 20mg/j pendant 5 jours
  - Evaluation qualité de vie, sévérité de l'urticaire, trouble du sommeil nocturne et somnolence diurne.
- Equivalence en terme d'efficacité sur l'urticaire et sur les trouble du sommeil
- Somnolence diurne
  - Réduction significative pour levocetirizine 20mg/j
  - Pas de réduction pour l'association levocétirizine
     15mg/j + hydroxyzine 20mg/j

Staevska et al., BJD, 2014

| Articles                            | Nombre de patients<br>/Type d'étude  | Molécules comparées /<br>Durée                               | Résultats  |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Bulca<br>J Dermatolog Treat<br>2013 | 80/ Monocentrique,<br>double aveugle,<br>randomisée, groupes<br>parallèles   | Levocetirizine 5 et 10 mg<br>Desloratadine 5 et 10 mg/ 24h   | Levocétirizine plus efficace que desloratadine   |
| Zuberbier Allergy<br>2009           | 522 / Multicentrique<br>double aveugle,<br>randomisée, groupes<br>parallèles | Bilastine 20mg Levocétirizine<br>5mg Placebo / 4 semaines    | Équivalence bilastine et levocétirizine et<br>>placebo (tolérance, sécurité, efficacité)                               |
| Potter<br>Allergy 2009              | 886 / Multicentrique<br>double aveugle,<br>randomisée, groupes<br>parallèles | Levocétirizine 5mg<br>Desloratadine 5mg / 1 et 4<br>semaines | Levocétirizine plus efficace<br>desloratadine (prurit, score prurit-<br>papules). Sécurité et tolérance<br>comparables |
| Handa<br>J Dematol Treat<br>2004    | 97 / Monocentrique<br>double aveugle,<br>randomisée, groupes<br>parallèles   | Fexofenadine 180mg<br>Cétirizine 10mg / 4 semaines           | Cétirizine plus efficace fexofenadine (pas de différence de tolérance)   |
| Dubertret JEADV<br>1999             | 247 / Multicentrique<br>double aveugle,<br>randomisée, groupes<br>parallèle  | Loratadine 10mg<br>Mizolastine 10mg<br>Placebo / 4 semaines  | Equivalence mizolastine et loratadine et > placebo (tolérance comparable placebo)                                      |
| Guerra<br>JEADV 1994                | 116 / Multicentrique<br>double aveugle,<br>randomisée, groupes<br>parallèle  | Loratadine 10mg<br>Cétirizine 10mg<br>Placebo                | Loratadine plus efficace cétirizine<br>(résolution complète symptômes)   |

### Efficacité dans l'urticaire chronique entre 2ème génération

## Revue de la littérature (2013) :

Levocetirizine et fexofenadine semblent être les pus efficaces

Cependant, levocetirizine peut causer de la somnolence chez certains patients

Et fexofenadine a une durée de vie courte et doit être pris 2 fois par jour pour être efficace tout au long de la journée I- Efficacité fexofenadine 240mg/jour > 120mg/jour

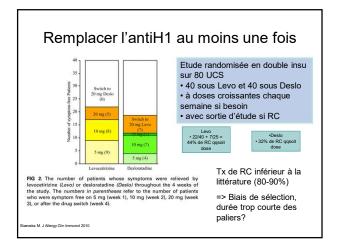
(Tanizaki J Dermatol Treatment 2013)

La desloratadine serait moins efficace, mais a l'avantage d'induire plus rarement de la somnolence et a une longue durée de vie.

Church, Indian J Dermatol 2013

#### Pas d'intérêt de la prise d'antiH1 à la demande pour traiter l'urticaire chronique

- Weller et al. Acta Derm Venereol 2009
- · 29 patients atteints d'urticaire chronique/ Etude randomisée en double aveugle/ groupes parallèles
- Comparaison efficacité de la desloratadine 5 et 20 mg pris à la demande et absence de traitement
- · Pas de différence d'efficacité entre les 2 groupes



## Augmentation des doses à 4 fois la dose AMM plus efficace dans l'urticaire chronique

The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria

Maria Staevska, MD," Todor A. Popov, MD, PhD," Tanya Kralimarkova, MD," Cvetelina Lazarova, MD," Steliana Kraeva, MD," Dora Popova, MD, PhD," Diana S. Church, MD," Vasil Dimitrov, MD, PhD," and Martin K. Church, PhD, DScb.c. Sofia,

Conclusion: Increasing the dosage of levocetirizine and desloratadine up to 4-fold improves chronic urticaria symptoms without compromising safety in approximately three quarters of patients with difficult-to-treat chronic urticaria. (J Allergy Clin Immunol 2010;125:676-82.)

# Les anti-H1 efficaces sur l'UC dans la littérature à dose augmentée

- · desloratadine, lévocétirizine, fexofénadine, cétirizine, ebastine avec des posologies variées [1-6].
  - Possible chez l'enfant (à partir de 6 mois et ajusté au poids) et la femme enceinte ou allaitante [7]
  - Chez les insuffisants rénaux, préférer la loratadine et la desloratadine à élimination hépatique (cétirizine et lévocét
- Hors AMM

H<sub>1</sub>-Antihistamines May No Longer Be Necessary for Patients With Refractory Chronic Spontaneous Urticaria After Initiation of Omalizumab

Ensina LF<sup>1,2</sup>, Arruda LK<sup>2</sup>, Campos RA<sup>4</sup>, Criado RF<sup>5</sup>, Rodrigues Valle S<sup>6</sup>, Melo JML<sup>3</sup>, Oliveira JCS<sup>4</sup>, Dortas Jr SD<sup>6</sup>, Cusato-Ensina AP<sup>1</sup>, Camelo-Nunes IC<sup>2</sup>, Agondi RC<sup>7</sup>

J Investig Allergol Clin Immunol 2020; Vol. 30(2): 145-147 doi: 10.18176/jiaci.0464

#### Les anti-H1 2<sup>e</sup> génération au long cours sont bien tolérés

- Simons FE, JACI 1999: 399 enfants de 1 à 2 ans traités par cétirizine 0.125mg/kg pdt 18 mois
- Yanai K, Curr Med Res Opin 2012: méta-analyse rassurante
- Pharmacovigilance et expérience personnelle: calme
- · Dans la littérature:
  - Prise de poids? Risque cardiaque?
  - 1 cas de néphrite interstitielle aiguë (Clin Exp Med 2013) sous cétirizine pour une mastocytose
  - Risque d'exacerbation d'une épilepsie sous desloratadine

## Prise de poids sous antiH1

- 1 étude américaine sur 268 adultes sous antiH1 appariés à 599 témoins (Ratliff, Obesity 2010):
- · Le risque d'être en surpoids sous antiH1 est évalué à 1.55 (OR)
- · Cétirizine la plus souvent prescrite: somnolence donc plus de sédentarité? Orexigène?
- · Nécessité d'études au long cours

#### Efficacité dans la rhinite allergique entre 2ème génération

AntiH1 nasaux plus efficaces et plus rapides que les antiH1 oraux (15 min vs150min) (ex: Allergodil®) (Korsgren et al. Ann

All Asthma immunol. 2007)
28 patients/ Etudes randomisée comparative en double aveugle
Comparaison cetrizine 10 mg/jour et cetrizine local, 2 applications par jour/ 3 jours
Cetirizine locale plus efficace sur la rihinomée

· Moins sur l'obstruction nasale que les corticoides nasaux

| Articles                           | Nombre de patients<br>/Type d'étude  | Molécules<br>comparées / Durée                       | Résultats  |
|------------------------------------|--|--|--|
| Lukat J<br>Asthm<br>Allerg<br>2013 | 379 / Multicentrique<br>double aveugle,<br>randomisée, groupes<br>parallèles | Rupatadine 10mg<br>Desloratadine 5mg / 4<br>semaines | Équivalence rupatadine et desloratadine (efficacité) |

# Allergies aux antihistaminiques

- HS immédiate allergique
  - Rare mais décrite:
    - Hydroxyzine, cetirizine (chocs anaphylactiques), mizolastine (urticaire) (Charles et al Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2009; 2-Afonso et al. Br J Clin Pharmacol. 2009, Rodriguez del Rio et al. J. Invest. Allergol Clin Immunol. 2009)
    - · Ranitidine +++: chocs anaphylactiques (Aouam et al J Clin Pharm Ther 2012, Park et al Clin Exp Allergy 2016)
  - Intérêt des tests cutanés immédiats
  - Ne pas confondre avec une aggravation paradoxale d'une urticaire non allergique sous



# Allergies aux antihistaminiques

- HS retardée allergique: hydroxyzine +++
  - EMP (Benhayoun et al, Annal Dermatol 2013; Vinas et al, Clin Exp Dermatol 2014)
  - PEAG (Leroy et al. Annal Dermatol 2015)
  - EPF (Subaiei et al. RFA 2016, Lew et al JAAD 2004, Assouere et al. Annal Dermatol 2002)
  - réactivité croisée avec dérivés de la piperazine: cetirizine et
  - Patch tests utiles: plusieurs cas de PT positifs hydroxyzine, un cas de patch tests + pour hydroxyzine, cetrizine et levocetrizine (Carvo et al. J Int



# En résumé: les anti H1

Les antiH1 de **2ème génération** sont le traitement de choix de la RCA et l'UC Excellent profil de tolérance

Dans la rhinite allergique: intérêt des antiH1 nasaux si RA isolée

Dans <u>l'urticaire chronique</u>

Les anti-H1 2ème génération
 Mieux tolérés et Aussi efficaces/1ère génération

Les anti-H1 2ème génération

- Peu d'études comparatives: Difficile de conclure à une supériorité de l'un d'entre eux (Xyzall? Zyrtec?)
   X4 doses = gain d'efficacité

L'allergie aux antihistaminiques

Rare mais existe: HS immédiate ou retardée. Intérêt de tester

# Merci de votre attention

