

*FST Maladies Allergiques  
Module 1, Allergologie Générale  
Année 2024*

# **Les antihistaminiques**

**Dr BOURDENET Victor**

Chef de Clinique Assistant

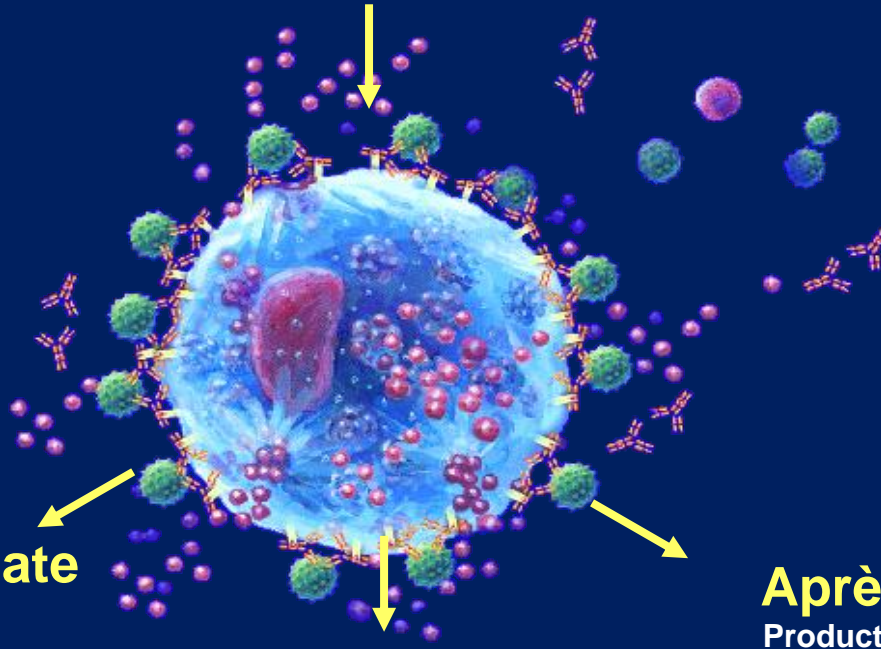
Service d'immuno-allergologie clinique

Lyon Sud, Hospices Civiles de Lyon

*Vendredi 19 janvier 2024*

# Histamine: produit de l'activation des mastocytes/basophiles

Activation immunologique ou non



**Libération immédiate**

Dégranulation :

**Histamine**

(TNF- $\alpha$ , Protéases, Héparine)

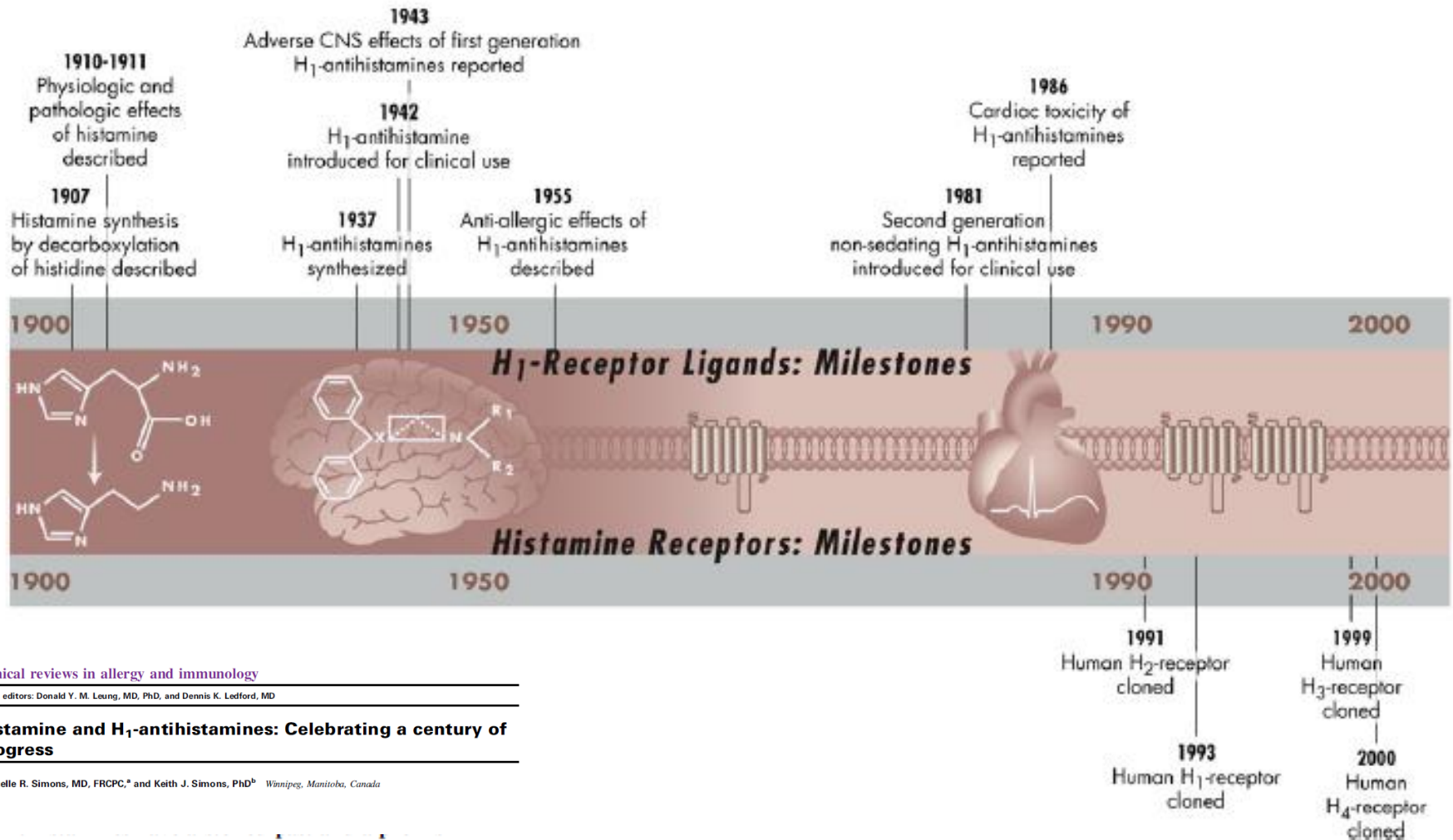
**De 3 à 6 heures**

Médiateurs lipidiques :  
Prostaglandines  
Leucotriènes

**Après 6 heures**

Production de cytokines,  
chimiokines  
Recrutement infiltrat  
inflammatoire

# Histamine et antihistaminiques (AntiH1) 100 ans de progrès



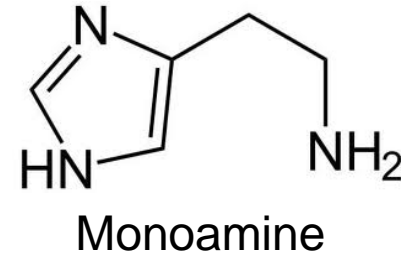
Clinical reviews in allergy and immunology

Series editors: Donald Y. M. Leung, MD, PhD, and Dennis K. Ledford, MD

**Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: Celebrating a century of progress**

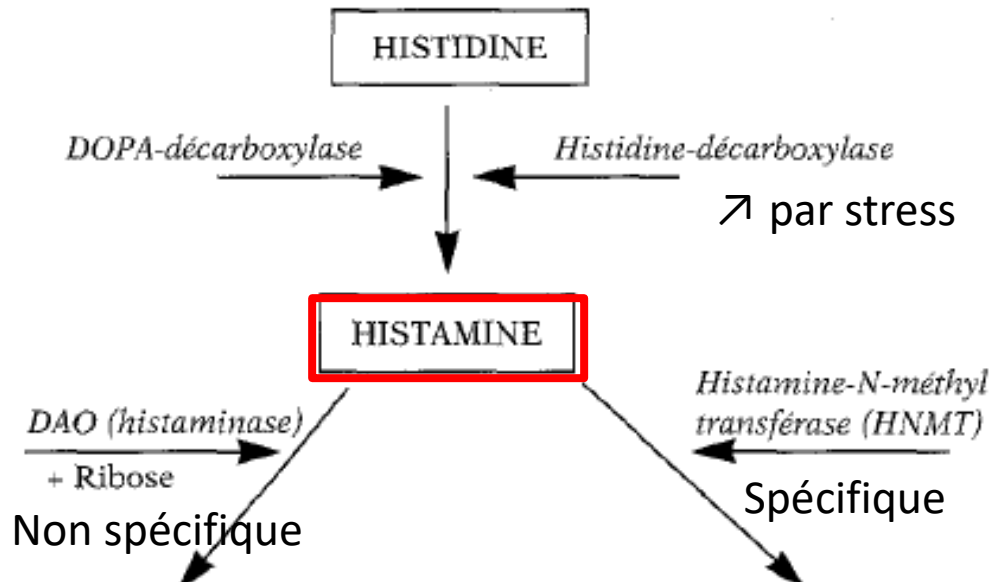
F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC,\* and Keith J. Simons, PhD<sup>†</sup> Winnipeg, Manitoba, Canada

# L'Histamine ou 2(-4 imidazolyl) éthylamine



## Fonction/Localisation:

- Réponse immunitaire
  - Basophiles et mastocytes
  - Hypersensibilité immédiate
- Régulation acide de l'estomac
  - Cellules entérochromaffines de la paroi de l'estomac
- Neuromodulateur central
  - Localisation des neurones histaminergiques dans l'hypothalamus postérieur, au niveau du noyau tubéromammillaire.
  - Régulation veille/sommeil

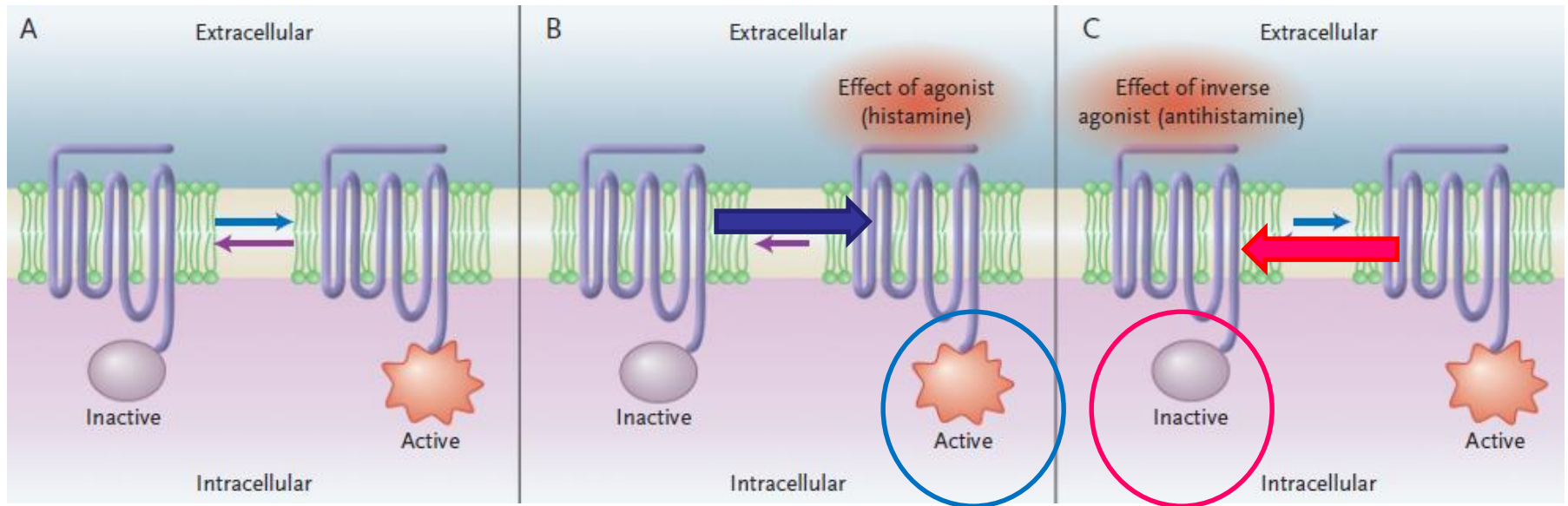


**Dérivés inactifs**  
**Élimination urinaire**

# Les 4 types de récepteurs histaminiques

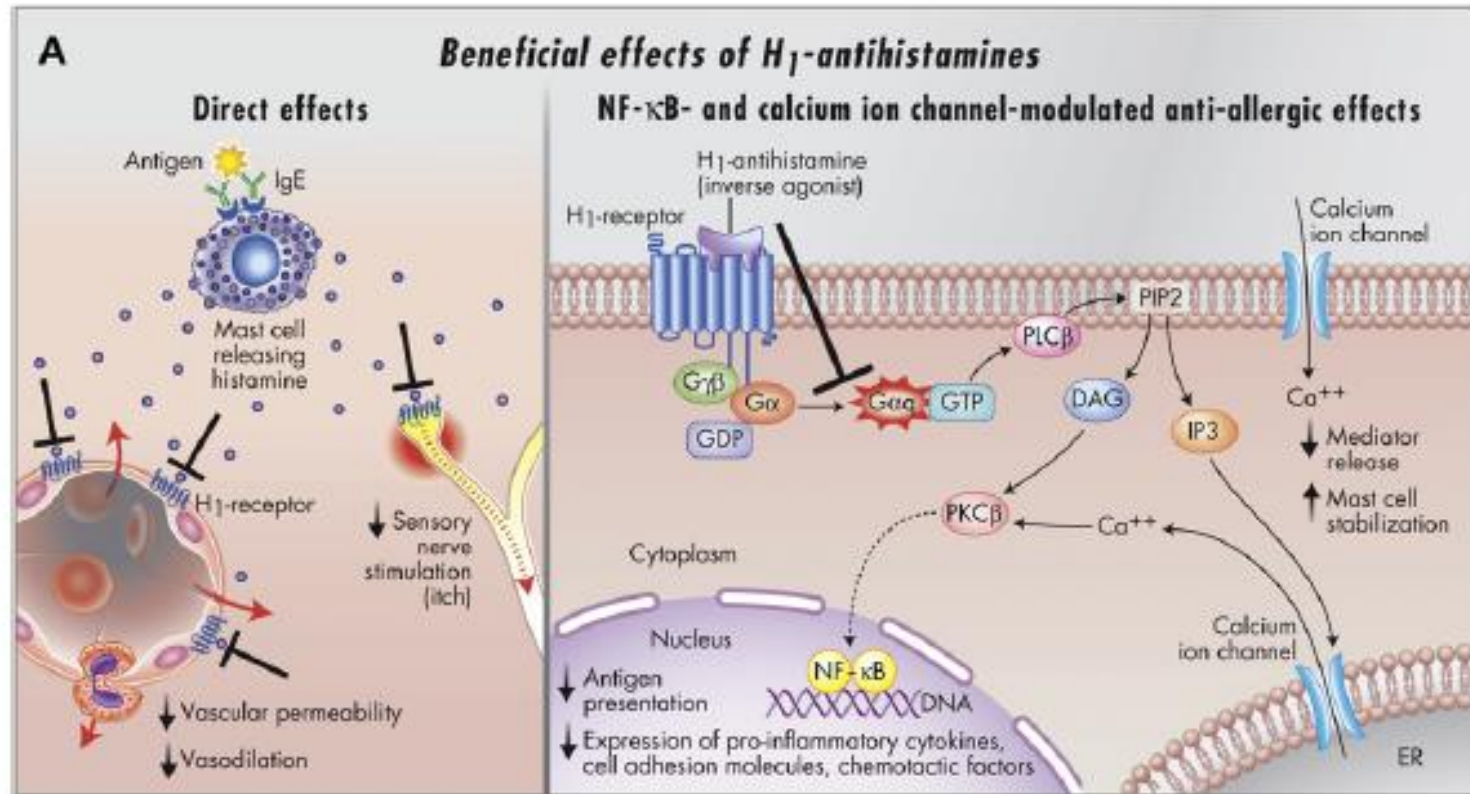
Type	Proteine G	Localisation	fonction
H1	Gq/11	Muscles lisses	contraction des muscles lisses, bronchoconstriction, tachycardie
		Endothélium	vasodilatation, hypotension, urticaire, douleur
		SNC	maintien de l'état de veille
H2	Gs	Paroi de l'estomac	Régulation de l'acide gastrique
H3	Gi/o	autorécepteurs présynaptiques des neurones centraux	inhibe la libération de l'histamine, acétylcholine, noradrénaline, sérotonine...
H4	Gi/o	cellules hématopoïétiques	Différenciation des myéloblastes et promyélocytes chimiotaxie des éosinophiles libération d'IL-16

# Récepteurs H1 à l'histamine



- Récepteur H1 équilibre: **état activé/état inactivé**
- Les Anti H1 agissent en stabilisant le récepteur H1 à l'état inactivé : ce sont **des agonistes inverses**

# Effets bénéfiques des antiH1

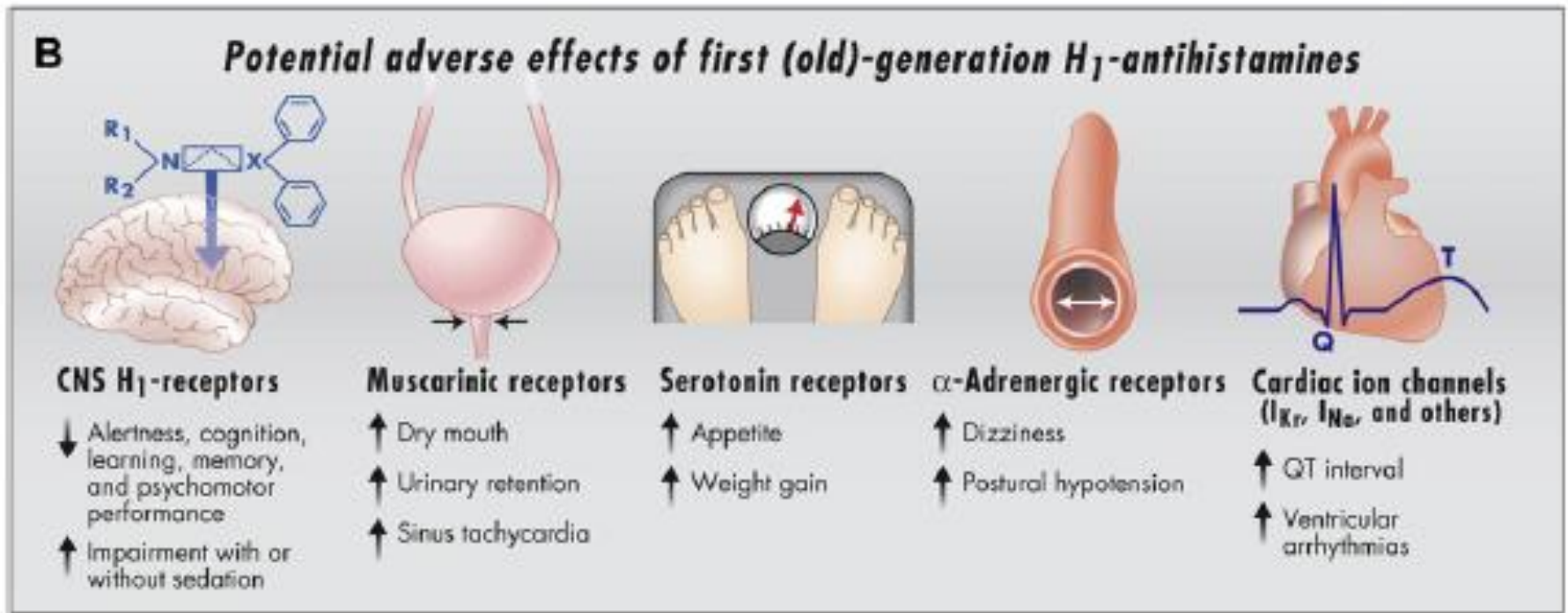


Effets cliniques sur:

- La peau: inhibition de la triade de Lewis (papule, érythème, prurit)
- Les muqueuses: nasales, conjonctivales, bronchiques
- Les vaisseaux : inhibition vasodilatation (effet minime)



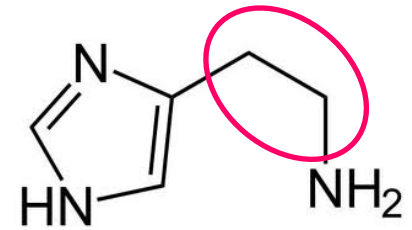
# Effets indésirables des antiH1



↘ **Contrôle postural (système visuel et vestibulaire)** Chiara Exp Brain Res 2013



# 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 1<sup>e</sup> 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 2<sup>e</sup> génération

- Action non compétitive, plus stable sur le récepteur H1:  
**efficace > 8h**
- Faible passage barrière hémato encéphalique → non sédatifs
- Affinité plus forte que 1<sup>e</sup> 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



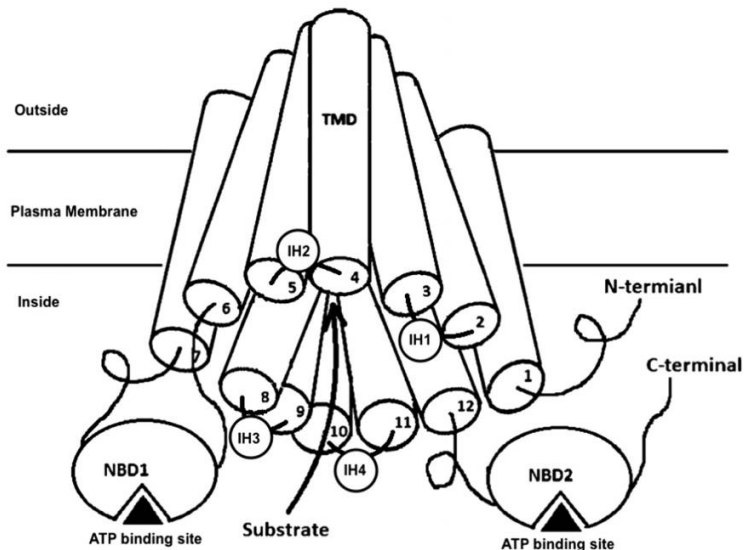
## Review

Why are second-generation H<sub>1</sub>-antihistamines minimally sedating?

Yawen Hu, Deidra E. Sieck, Walter H. Hsu \*

Department of Biomedical Science, Iowa State University, Ames, IA, USA

Y. Hu et al. / European Journal of Pharmacology 765 (2015) 100–106



- Les antiH1 2<sup>e</sup> génération sont un substrat de la glycoprotéine P
- Qui les « expulse » du SNC
- La cétirizine est moins « expulsée » que la desloratadine

Glycoprotéine P = pompe à médicaments du SNC

# Antihistaminiques anti-H1

(D'après Thériaque, Simons NEJM 2004)

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

# 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. Voie orale ou instillation oculaire++

## – Urticaire aiguë et chronique

## – Mastocytoses: prurit et flush

## – SAMAs

## – 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 bénéfique/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





**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema (Review)

Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ

Matterne et al, *Cochrane database of systematic review* 2019

### **Authors' conclusions**

Based on the main comparisons, we did not find consistent evidence that H1 AH treatments are effective as 'add-on' therapy for eczema when compared to placebo;

# 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

# AntiH1 et conduite automobile



## *3° antihistaminiques HI systémiques utilisés comme antiallergiques*



– Les antihistaminiques de seconde génération peuvent entraîner une somnolence ainsi qu'un ralentissement psychomoteur. Ces effets sont généralement peu intenses et peu fréquents, toutefois il convient de les prendre en compte lors de la première prescription.



– Les antihistaminiques de première génération se caractérisent par un effet sédatif nettement plus marqué aux posologies usuelles. Le risque de somnolence peut être plus ou moins important selon les patients et peut s'accompagner de troubles de la vision (vision floue, mydriase, troubles de l'accommodation), de troubles du comportement (hallucinations), de vertiges, de paresthésies et éventuellement d'hypotension orthostatique. Ces effets préjudiciables pour la conduite automobile peuvent persister pendant une durée plus ou moins prolongée. Ces produits étant majoritairement disponibles en vente libre, il est nécessaire que tout patient désireux de prendre le volant pendant son traitement antiallergique reçoive au moins le conseil d'un pharmacien.

# Antihistaminiques et âge

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

# Antihistaminiques H1 - Grossesse et allaitement

Mise à jour : 13 juillet 2021

## EN PRATIQUE

- Dans le traitement de l'allergie, les antihistaminiques H1 (anti-H1) suivants sont utilisables **quel que soit le terme de la grossesse et en cours d'allaitement** (cf. Etat des connaissances) :
  - **Cétirizine** (Alairgix®, Zyrtec®, Zyrtecset®).
  - **Desloratadine** (Aerius®).
  - **Fexofénadine** (Telfast®).
  - **Lévocétirizine** (Xyzall®).
  - **Loratadine** (Clarityne®).
  - **Azélastine** (Allergodil®) **seulement après 10 semaines d'aménorrhées et pendant l'allaitement.**

## ETAT DES CONNAISSANCES

- **Grossesse**
  - Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à ces antihistaminiques H1 en cours de grossesse sont très nombreuses et **rassurantes**.
- **Allaitement**
  - Pour ces antihistaminiques H1, la quantité ingérée via le lait est le plus souvent très faible et aucun événement particulier n'est rapporté chez des enfants allaités.

*Seuls quelques noms de spécialités sont mentionnés dans ce site. Cette liste est indicative et n'est pas exhaustive.*

**CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes**  
**Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 PARIS**  
**Réservé au corps médical.**  
[www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)

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

**(1<sup>ère</sup> versus 2<sup>ème</sup> génération et  
entre 2<sup>ème</sup> génération)**

# Effets indésirables:

## 1<sup>ère</sup> génération versus 2<sup>ème</sup> génération (1)

- **Somnolence**

- 2<sup>ème</sup> génération moins sédatifs  
(Juhlin Allergy 1995)

- **Loratadine**, et **fexofenadine** classés non sédatifs par FDA  
(Simons Clin Exp allergy 1996, Nolen Clin Ther 1997)

- **Cétirizine** et **lévocétirizine** classés sédatifs par FDA, risque relatif sédation 2X supérieur/placebo  
(Nolen Clin Ther 1997)

- **Prise de poids**

- Moins fréquente avec 2<sup>ème</sup> génération



# Effets indésirables:

## 1<sup>ère</sup> génération versus 2<sup>ème</sup> génération (2)

- **Toxicité cardiaque**

- Allongement QT (blocage canaux K+) décrit initialement pour **terfenadine, astémizole** (retirés du marché)
- Toxicité possible pour **doxepin, hydroxyzine** à dose élevée
- **Pas de cardiotoxicité des antiH1 de nouvelle génération actuellement 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 hypomagnésémie

- **Autres effets**

- Avec les 1<sup>ère</sup> génération
- Mydriase, sécheresse oculaire et buccale, constipation, hypotension, confusion, délire, hallucinations...

## Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: A systematic review

Michael Miligkos<sup>1,2</sup> | Maria Dakoutrou<sup>1,2</sup> | Eleni Statha<sup>1</sup> | Nikoletta A. Theochari<sup>1</sup> | Ilektra Antonia Mavroei<sup>1</sup> | Ioanna Pankozidou<sup>1</sup> | Irene Papaconstadopoulos<sup>3</sup> | Nikolaos G. Papadopoulos<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Society of Junior Doctors, Athens, Greece

<sup>2</sup>First Department of Pediatrics, "Aghia Sophia" Children's Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Unterberg Children's Hospital at Monmouth Medical Center, Long Branch, NJ, USA

<sup>4</sup>Allergy Department, Second Pediatric Clinic, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>5</sup>Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, School of Biological Sciences, The University of Manchester, Manchester, UK

**Correspondence**  
Michael Miligkos; Thivon & Papadiamantopoulou Street, Athens, Greece, 11527.  
Email: miligkosmike@yahoo.gr

Editor: Rachel Peters

### Abstract

**Background:** H1-antihistamines (AHs) are widely used for the treatment of allergic diseases, being one of the most commonly prescribed classes of medications in pediatrics. Newer-generation AHs are associated with fewer adverse effects compared with first-generation AHs. However, their relative harms in the pediatric population still need scrutiny.

**Methods:** We performed a systematic review of randomized controlled trials (RCTs), which included comparisons of safety parameters between an orally administered newer-generation AH and another AH (first- or second-generation), montelukast, or placebo in children aged  $\leq 12$  years. We searched MEDLINE and CENTRAL, independently extracted data on study population, interventions, adverse events (AEs), and treatment discontinuations, and assessed the methodologic quality of the included RCTs using the Cochrane's risk of bias tool.

**Results:** Forty-five RCTs published between 1989 and 2017 met eligibility criteria. The majority of RCTs included school-aged children with allergic rhinitis and had a follow-up period of up to a month. Four RCTs reported serious AEs in patients receiving a newer-generation AH, but only two patients experienced a possibly drug-related serious AE. The occurrence of AEs, drug-related AEs, and treatment discontinuations due to AEs varied between RCTs. Most AEs reported were of mild intensity. Indirect evidence indicates that cetirizine is more sedating than the other newer-generation AHs.

**Conclusion:** Our findings confirm that newer-generation AHs have a favorable safety and tolerability profile. However, we could not draw firm conclusions regarding the comparative safety profile of the newer-generation AHs due to the paucity of head-to-head RCTs, variation in definitions and reporting of AEs, and short follow-up duration.

### KEYWORDS

adverse events, antihistamines, children, pediatrics, systematic review

Dakoutrou and Statha contributed equally to this study.

© 2021 EAACI and John Wiley and Sons A/S. Published by John Wiley and Sons Ltd.

# Effacité et tolérance dans l'urticaire chronique:

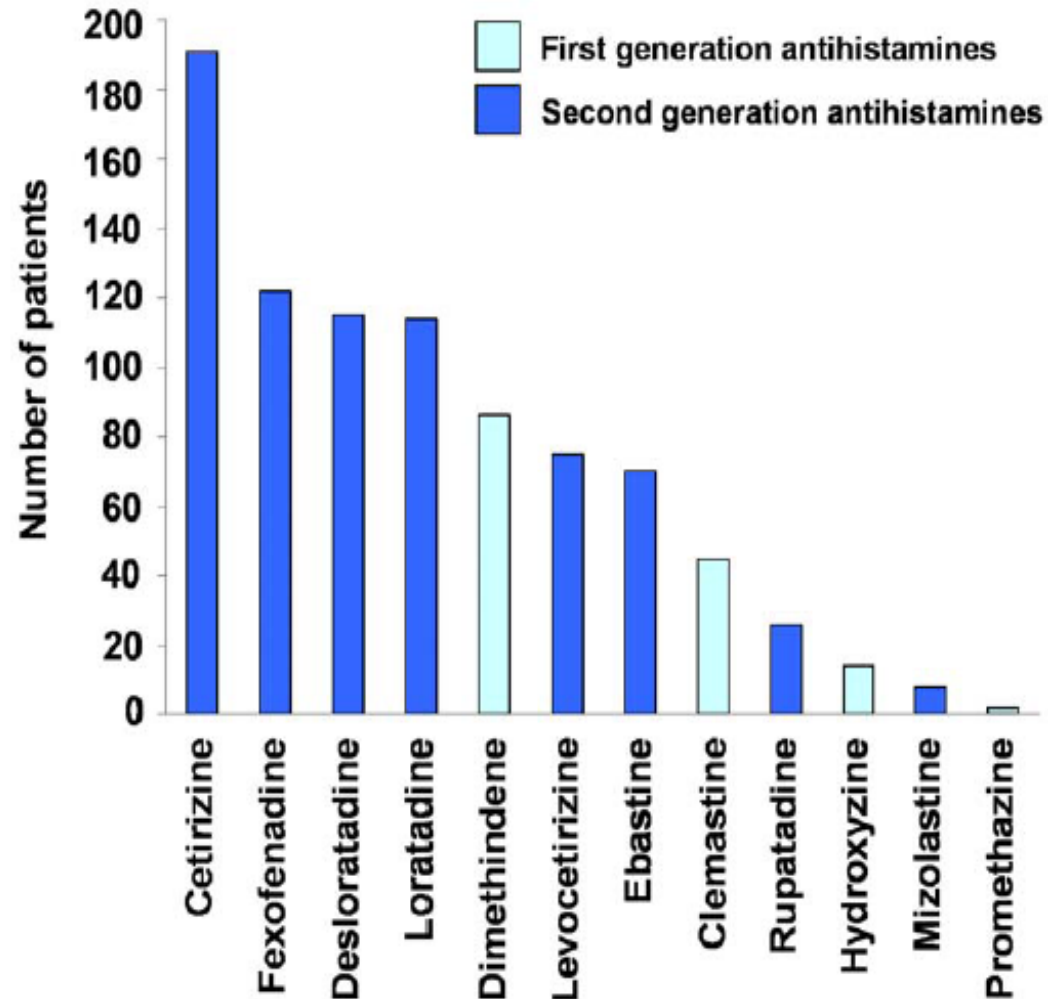
## 1<sup>ère</sup> génération versus 2<sup>ème</sup> génération (1)

H<sub>1</sub>-Antihistamine Up-Dosing in Chronic Spontaneous Urticaria: Patients' Perspective of Effectiveness and Side Effects – A Retrospective Survey Study

Karsten Weller<sup>1</sup>, Claudia Ziege<sup>1</sup>, Petra Staubach<sup>2</sup>, Knut Brockow<sup>3</sup>, Frank Siebenhaar<sup>1</sup>, Karoline Krause<sup>1</sup>, Sabine Altrichter<sup>1</sup>, Martin K. Church<sup>1</sup>, Marcus Maurer<sup>1\*</sup>

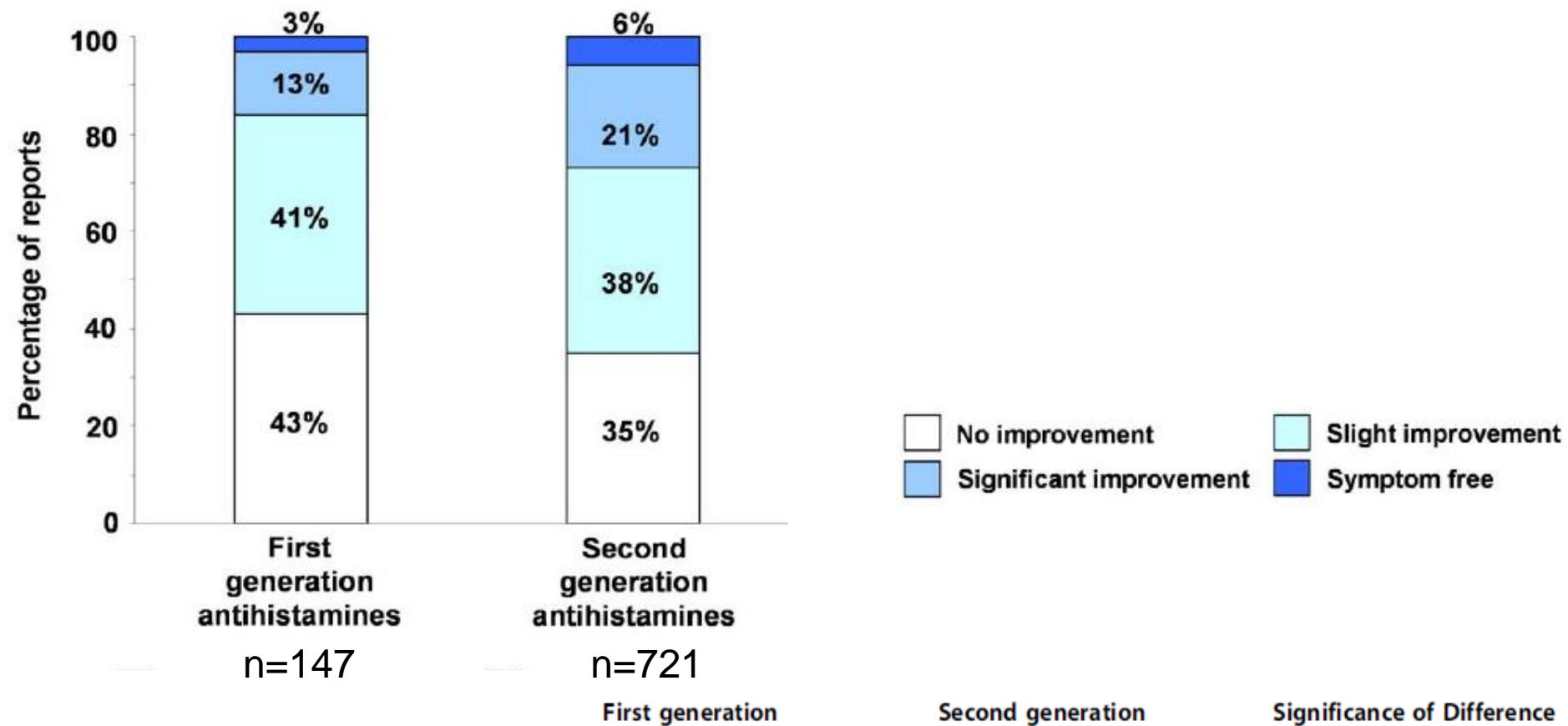
Plos One 2011

### Antihistaminiques consommés



- 319 patients, questionnaire internet/368 patients

- 248 F, 71 H, 42 ans âge médian (18-76)
- 48% symptômes quotidiens
- 95% symptômes pluri-mensuels
- 25% modéré-sévère
- 46% sévère
- 25% très sévère
- 68% angio-œdèmes associés
- Au moins 1 anti-H1 parmi liste (11 anti-H1 1<sup>ère</sup> génération et 8 anti-H1 2<sup>ème</sup> génération)



	First generation	Second generation	Significance of Difference
<b>Effectiveness:</b>			
Significant or total improvement	15.6%	26.8%	
Slight or no improvement	84.4%	73.2%	$P < 0.005$
	(n = 147)	(n = 721)	
<b>Unwanted Effects:</b>			
Unwanted Effects	46.5%	31.6%	$P < 0.001$
Sedation	38.9%	22.7%	$P < 0.001$
	(n = 157)	(n = 699)	

# Efficacité dans l'urticaire chronique:

« 1<sup>ère</sup> génération + 2<sup>e</sup> génération » versus « 2<sup>e</sup> 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**

# Efficacité dans l'urticaire chronique entre 2<sup>ème</sup> génération(1)

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

# Effacité dans l'urticaire chronique entre 2<sup>ème</sup> génération

## Revue de la littérature (2013) :

**Levocetirizine et fexofenadine** semblent être les plus 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

- Efficacité fexofenadine 240mg/jour > 120mg/jour

*(Tanizaki J Dermatol Treatment 2013)*

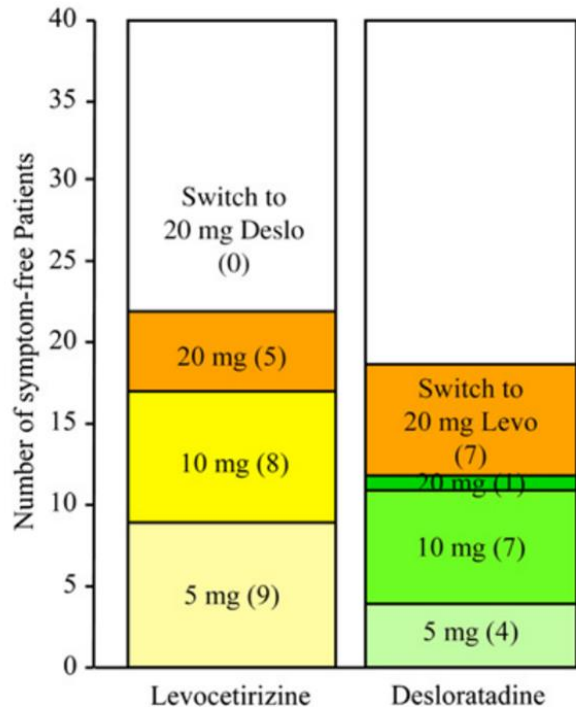
La **desloratadine** serait moins efficace, mais a l'avantage d'induire plus rarement de la somnolence et a une longue durée de vie.



# **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**

# Remplacer l'antiH1 au moins une fois



**FIG 2.** The number of patients whose symptoms were relieved by levocetirizine (*Levo*) or desloratadine (*Deslo*) throughout the 4 weeks of the study. The *numbers in parentheses* refer to the number of patients who were symptom free on 5 mg (week 1), 10 mg (week 2), 20 mg (week 3), or after the drug switch (week 4).

Etude randomisée en double insu sur 80 UCS

- 40 sous Levo et 40 sous Deslo
- à doses croissantes chaque semaine si besoin
- avec sortie d'étude si RC

Levo  
 •  $22/40 + 7/25 = 44\%$  de RC qqsoit dose

Deslo  
 • 32% de RC qqsoit dose

Tx de RC inférieur à la littérature (80-90%)

=> Biais de sélection, durée trop courte des paliers?

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

**Atopic dermatitis and skin disease**

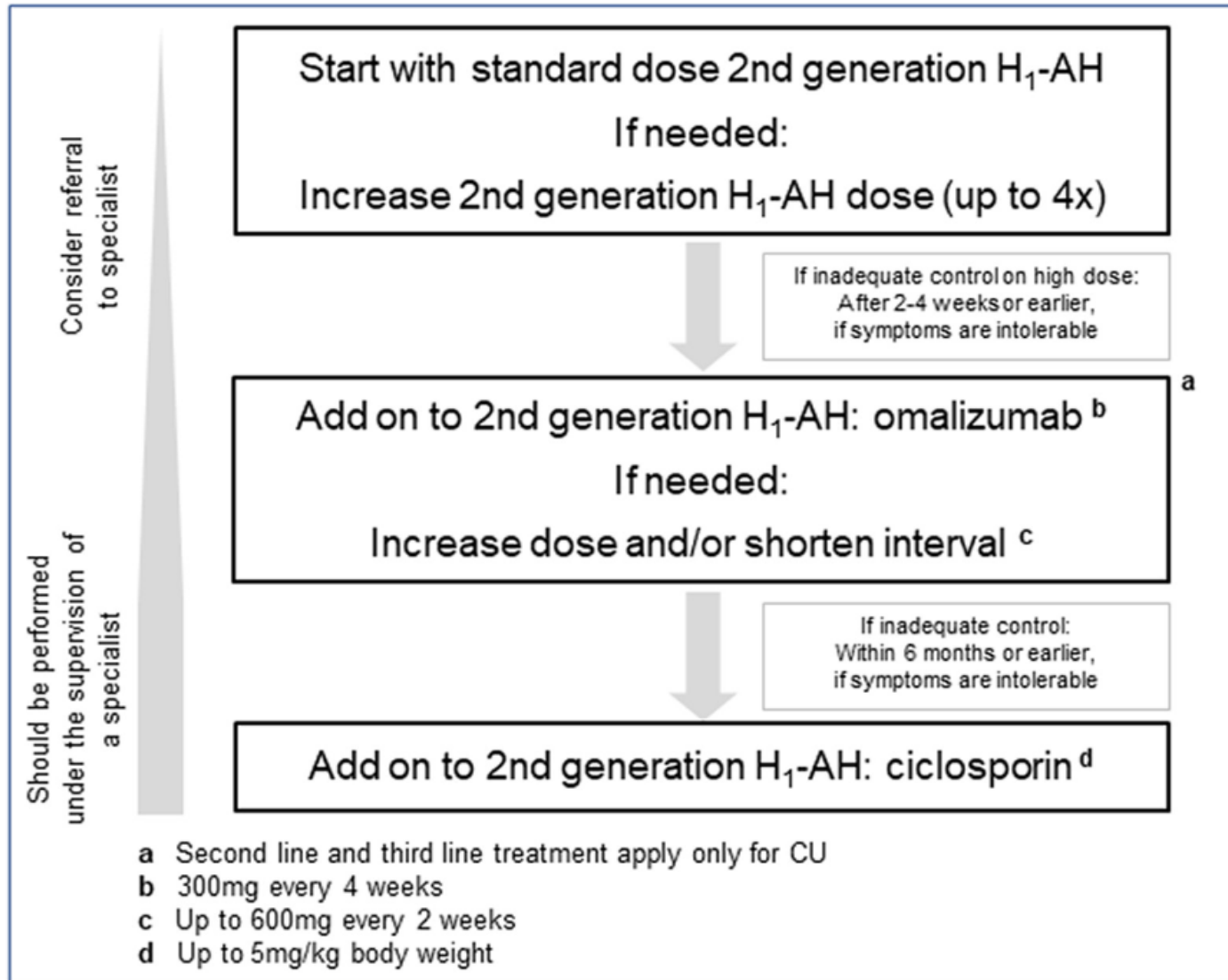
---

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

---

Maria Staevska, MD,<sup>a</sup> Todor A. Popov, MD, PhD,<sup>a</sup> Tanya Kralimarkova, MD,<sup>a</sup> Cvetelina Lazarova, MD,<sup>a</sup> Steliana Kraeva, MD,<sup>a</sup> Dora Popova, MD, PhD,<sup>a</sup> Diana S. Church, MD,<sup>b</sup> Vasil Dimitrov, MD, PhD,<sup>a</sup> and Martin K. Church, PhD, DSc<sup>b,c</sup> *Sofia, Bulgaria, Southampton, United Kingdom, and Berlin, Germany*

**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 lévocétirizine sont à élimination rénale).
- **Hors AMM**

(1) Finn AF Jr., et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. JACI 1999

(2) Nelson HS, et al. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2000

(3) Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. Clin Exp Dermatol 2007

(4) Zuberbier T, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy 2010

(5) Staevska M, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. JACI 2010

(6) Godse KV. Ebastine in chronic spontaneous urticaria in higher doses. Indian J Dermatol 2011

(7) Zuberbier T, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014

**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>3</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

- Yanai K, Curr Med Res Opin 2012: méta-analyse rassurante
- Pharmacovigilance et expérience personnelle: calme
- 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





## Efficacy and tolerability of the up dosing of second-generation non-sedating H1 antihistamines in children with chronic spontaneous urticaria

Lucrezia Sarti | Simona Barni | Mattia Giovannini | Giulia Liccioli |  
Elio Novembre | Francesca Mori

Allergy Unit, Department of Pediatrics,  
Meyer Children's University Hospital,  
Florence, Italy

### Correspondence

Lucrezia Sarti, Allergy Unit, Department  
of Pediatrics, Meyer Children's University  
Hospital, Viale Pieraccini 24, 50139,  
Florence, Italy.  
Email: lucrezia.sarti@gmail.com

### Funding information

This research did not receive any specific  
grant from funding agencies in the public,  
commercial, or non-profit sectors.

Editor: Marina Atanaskovic-Markovic

### Abstract

**Background:** Chronic urticaria (CU), daily wheals or angioedema that lasts more than 6 weeks, is a common skin disease; CU is classified as spontaneous (no specific eliciting factor involved) or inducible (specific eliciting factor involved). Recent EAACI guidelines for management of CSU recommend second-generation non-sedating H1 antihistamines (sgAH<sub>1</sub>s) as initial treatment in children (weight-adjusted) as in adults, followed by increased doses (up to 4 times) if the standard dose is not effective. The efficacy and tolerability of fourfold up dosing in adults are known, but there is little documentation regarding up dosing in the pediatric population. This retrospective study evaluates the efficacy and tolerability of the up dosing of sgAH<sub>1</sub>s in children with CSU in a tertiary care pediatric hospital.

**Methods:** The electronic charts of patients diagnosed with CSU and referred to the Allergy Unit of Meyer Children's University hospital were reviewed during a period of 4 years. For each patient, an examination of demographic characteristics, diagnostic workup, efficacy, and tolerability of the treatment was performed. Disease activity was monitored using UAS7.

**Results:** Sixty-six cases of CSU were identified, and all of them were treated initially with a standard dose of sgAH<sub>1</sub>s, followed by increased doses up to fourfold when standard dosing was not effective. 44/66 patients (66.7%) treated with sgAH<sub>1</sub>s responded: 25 with a standard dose, 16 with a double, 2 with threefold dose, and 1 with fourfold dose. 12/66 (18.2%) patients began a therapy with omalizumab. As for the remaining patients, 10/66 (15.1%), they are still undergoing therapy with sgAH<sub>1</sub>s because of the relapse of the symptoms after the stepped-down dosage. Regarding tolerability, 9/66 (13.6%) patients treated with sgAH<sub>1</sub>s experienced side effects: three that required treatment change and six that did not.

**Conclusion:** Our data were consistent with the tolerability of up dosing of sgAH<sub>1</sub>s in children with CSU, although the efficacy appears to be limited to double the standard dose.

# Efficacité dans la rhinite allergique entre 2<sup>ème</sup> génération

- AntiH1 nasaux plus efficaces et plus rapides que les antiH1 oraux (15 min vs 150min) (ex: Allergodil®) (Korsgren et al. Ann All Asthma immunol. 2007)

28 patients/ Etudes randomisée comparative en double aveugle

Comparaison cetirizine 10 mg/jour et cetirizine local, 2 applications par jour/ 3 jours

Cetirizine locale plus efficace sur la rhinorrhée

- Moins sur l'obstruction nasale que les corticoïdes nasaux


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

REVIEW

Open Access



# Management of allergic rhinitis with leukotriene receptor antagonists versus selective H1-antihistamines: a meta-analysis of current evidence

Yan Feng<sup>1,2</sup>, Ya-Ping Meng<sup>1</sup>, Ying-Ying Dong<sup>3</sup>, Chang-Yu Qiu<sup>4</sup> and Lei Cheng<sup>4,5\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Inconsistencies remain regarding the effectiveness and safety of leukotriene receptor antagonists (LTRAs) and selective H1-antihistamines (SAHs) for allergic rhinitis (AR). A meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) was conducted to compare the medications.

**Methods:** Relevant head-to-head comparative RCTs were retrieved by searching the PubMed, Embase, and Cochrane's Library databases from inception to April 20, 2020. A random-effects model was applied to pool the results. Subgroup analyses were performed for seasonal and perennial AR.

**Results:** Fourteen RCTs comprising 4458 patients were included. LTRAs were inferior to SAHs in terms of the daytime nasal symptoms score (mean difference [MD]: 0.05, 95% confidence interval [CI] 0.02 to 0.08,  $p = 0.003$ ,  $I^2 = 89%$ ) and daytime eye symptoms score (MD: 0.05, 95% CI 0.01 to 0.08,  $p = 0.009$ ,  $I^2 = 89%$ ), but were superior in terms of the nighttime symptoms score (MD:  $-0.04$ , 95% CI  $-0.06$  to  $-0.02$ ,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 85%$ ). The effects of the two treatments on the composite symptom score (MD: 0.02, 95% CI  $-0.02$  to 0.05,  $p = 0.30$ ,  $I^2 = 91%$ ) and rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaire (RQLQ) (MD: 0.01, 95% CI  $-0.05$  to 0.07,  $p = 0.71$ ,  $I^2 = 99%$ ) were similar. Incidences of adverse events were comparable (odds ratio [OR]: 0.97, 95% CI 0.75 to 1.25,  $p = 0.98$ ,  $I^2 = 0%$ ). These results were mainly obtained from studies on seasonal AR. No significant publication bias was detected.

**Conclusions:** Although both treatments are safe and effective in improving the quality of life (QoL) in AR patients, LTRAs are more effective in improving nighttime symptoms but less effective in improving daytime nasal symptoms compared to SAHs.

**Keywords:** Allergic rhinitis, Leukotriene receptor antagonists, H1-antihistamines, Randomized controlled trials, Meta-analysis

# 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 antiH1



cetirizine

# 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 levocetirizine**
  - Patch tests utiles: plusieurs cas de PT positifs hydroxyzine, un cas de patch tests + pour hydroxyzine, cetirizine et levocetirizine (Carvo et al, J Int Dermatol 2007)



# 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 l'urticaire chronique

- **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

# Les anti H2

Ranitidine, Famotidine et Cimetidine

- AMM pour les RGO (mais les IPP sont plus efficaces)
- Utilisés pour les signes digestifs et vasomoteurs des patients SAMA

# Les anti H3

Récepteurs identifiés sur les cellules neuronales

1 seul disponible : Pitolisant (WAKIX)

AMM : Narcolepsie



# Les anti H4

Essais cliniques en cours pour étudier l'efficacité dans la  
**Dermatite Atopique** (JNJ-39758979, ZPL-3893787, and LEO152020)

Indisponibles à la prescription courante

# Merci pour votre attention

Remerciement au Dr PRALONG Pauline  
pour son aide à la préparation de ce cours.