

# LES ANTIHISTAMINIQUES

**Dr BOURDENET Victor**

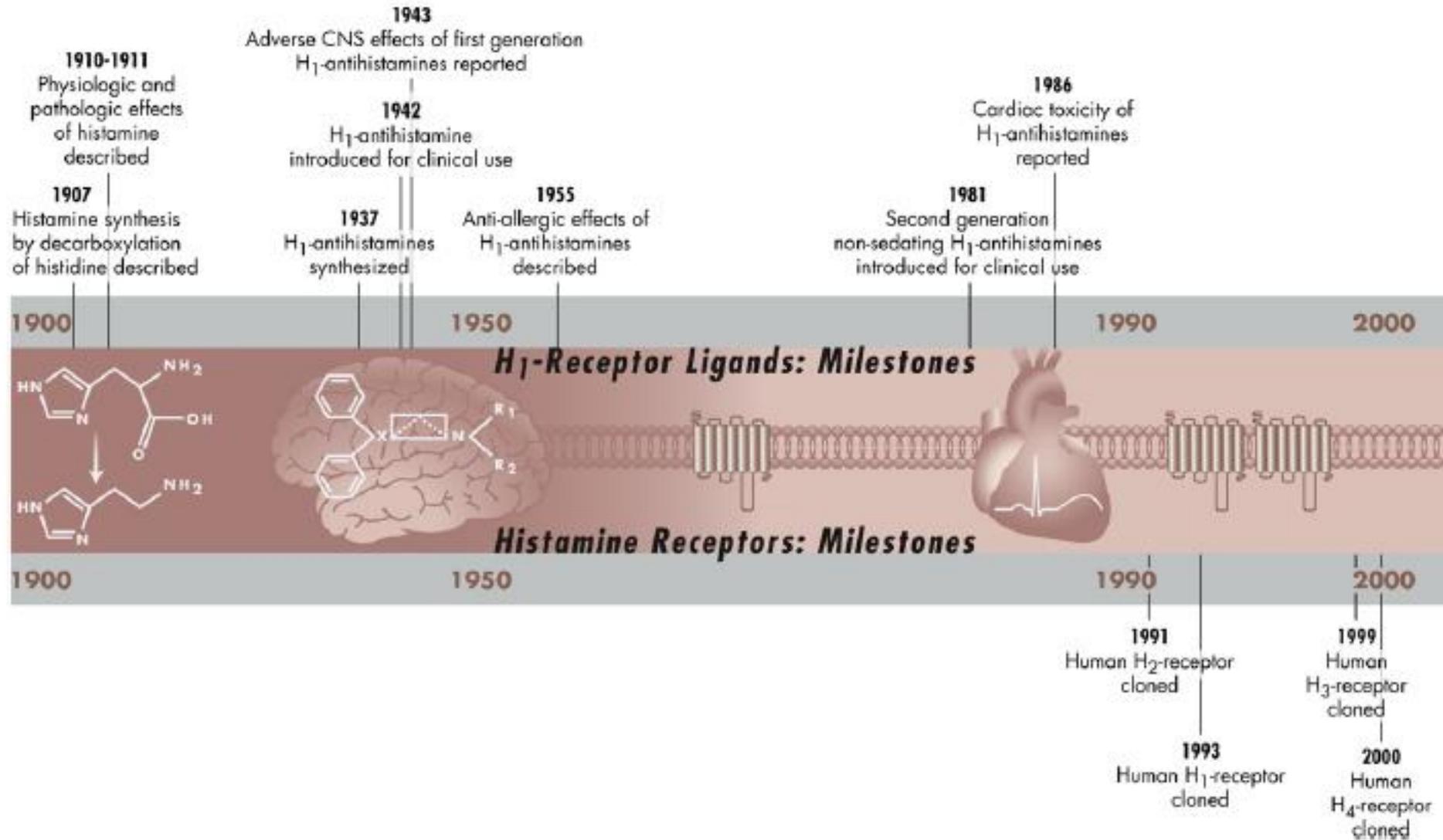
Chef de Clinique Assistant

Service d'immuno-allergologie clinique

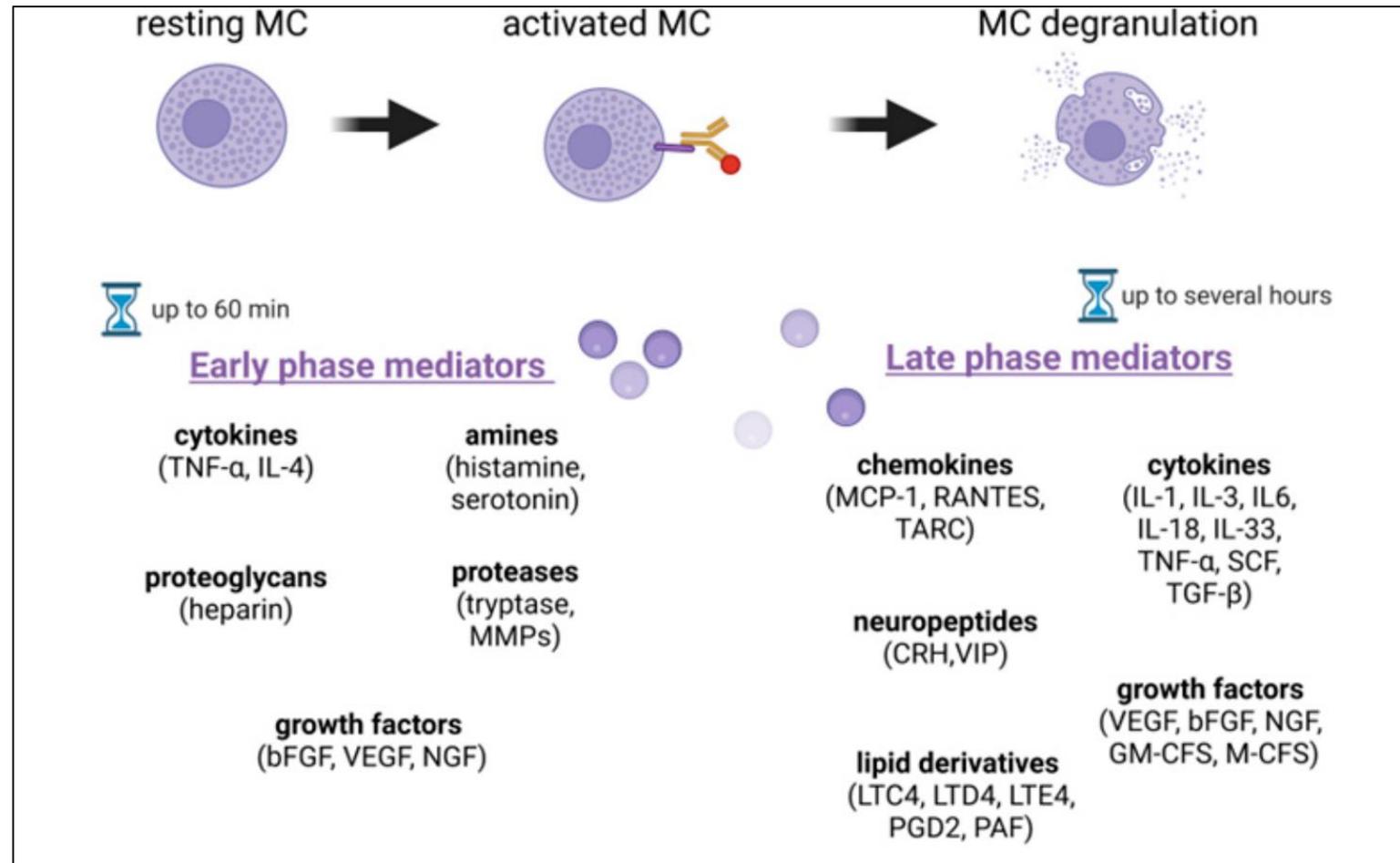
Lyon Sud, Hospices Civiles de Lyon

*Vendredi 17 janvier 2025*

# Histamine et antihistaminiques (AntiH1) 100 ans de progrès

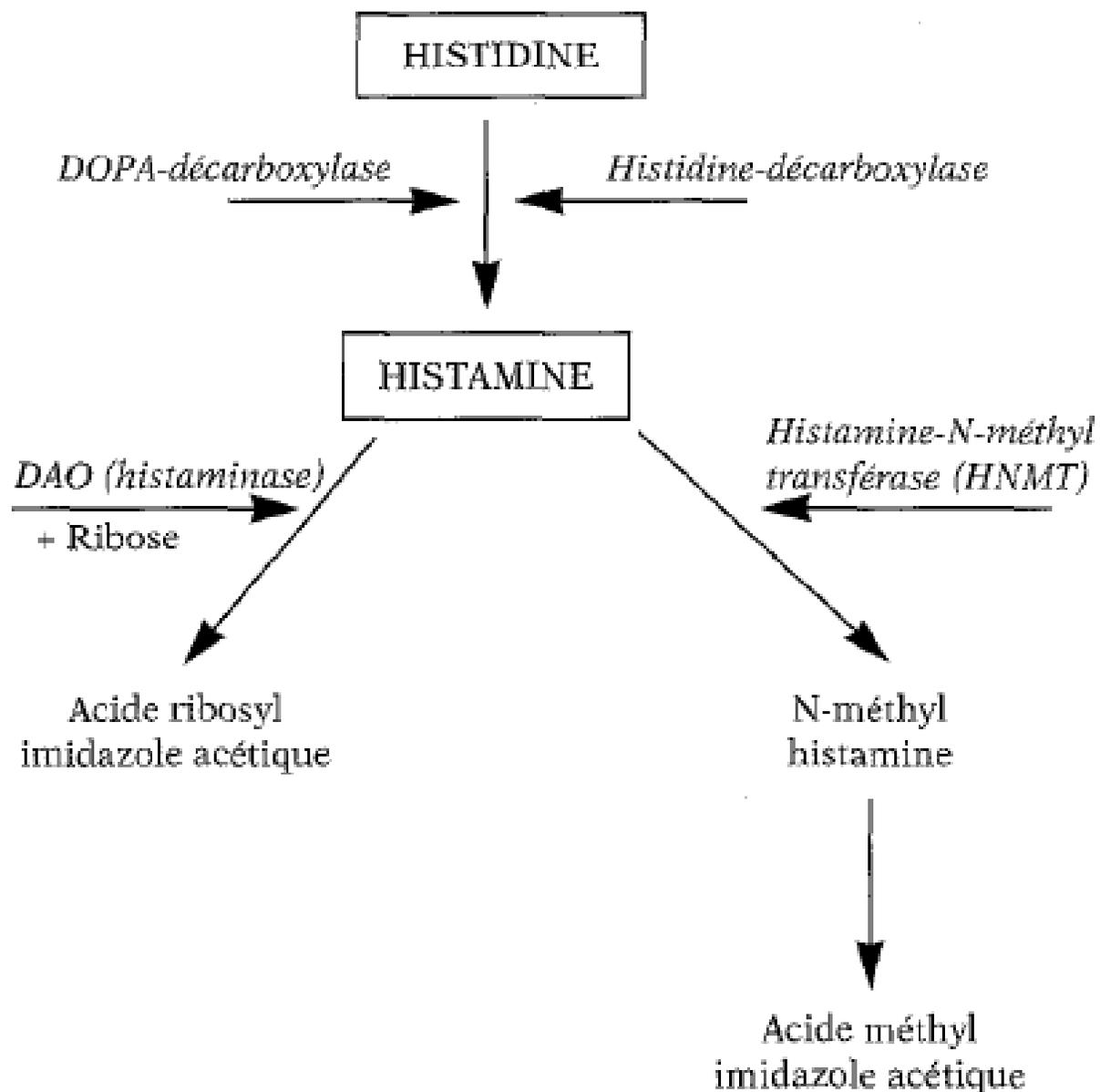
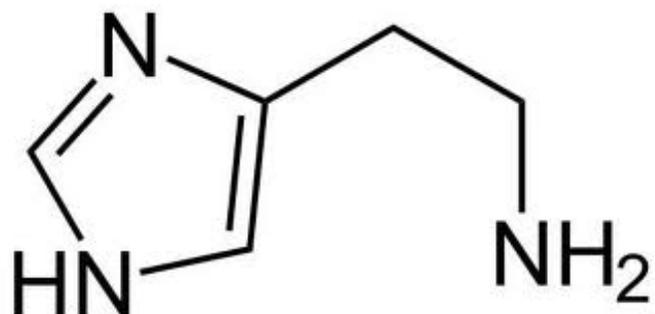


# Histamine: produit de l'activation des mastocytes/basophiles



# L'Histamine

= 2(-4 imidazolyl) éthylamine



# L'Histamine : Rôle physiologique

**Neurotransmission** : Régule le cycle veille-sommeil, la cognition, la mémoire, et l'homéostasie via les neurones de l'hypothalamus ; propriétés anticonvulsivantes.

**Immunomodulation** : Influence l'équilibre Th1/Th2 et les cytokines.

**Prolifération cellulaire** : l'hématopoïèse, la cicatrisation et le développement embryonnaire.

# L'Histamine : Rôle pathologiques

## **Prurit**

**Vasodilatation**, (hypotension, bouffées vasomotrices, céphalées),

**Tachycardie** : diminution du temps de conduction du nœud auriculo-ventriculaire :

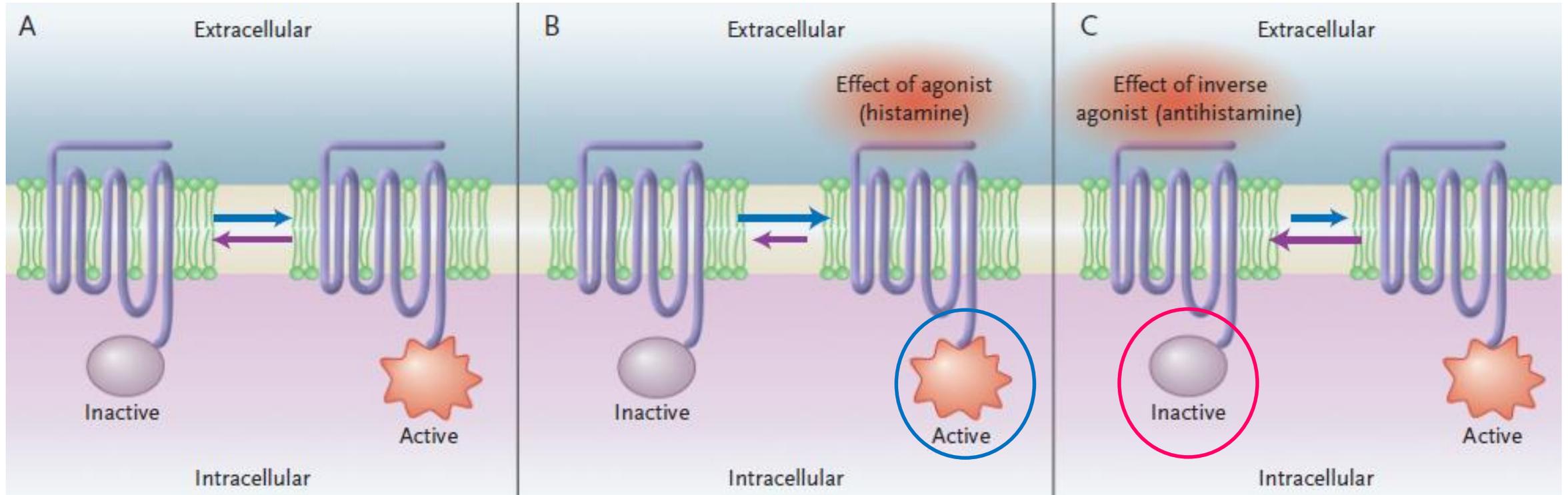
**Bronchoconstriction**, production de mucus

**Digestif** : Augmentation de la sécrétion d'acide gastrique,

# 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

# Fonctionnement des antihistaminiques

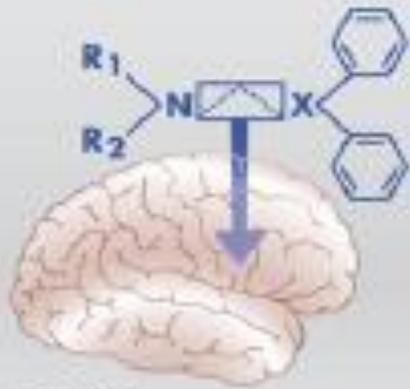


- Les récepteurs de l'histamine ont **une activité intrinsèque**
- **Les anti H1 sont des agonistes inverses** : ils diminuent l'activité intrinsèque du récepteur

# Effets indésirables des antiH1

**B**

## Potential adverse effects of first (old)-generation H<sub>1</sub>-antihistamines



### CNS H<sub>1</sub>-receptors

- ↓ Alertness, cognition, learning, memory, and psychomotor performance
- ↑ Impairment with or without sedation



### Muscarinic receptors

- ↑ Dry mouth
- ↑ Urinary retention
- ↑ Sinus tachycardia



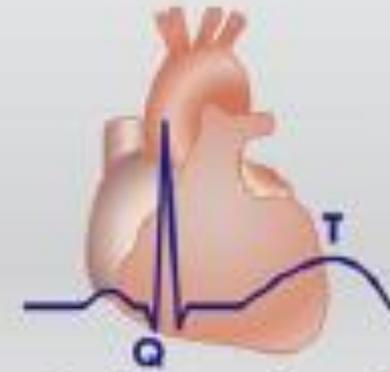
### Serotonin receptors

- ↑ Appetite
- ↑ Weight gain



### α-Adrenergic receptors

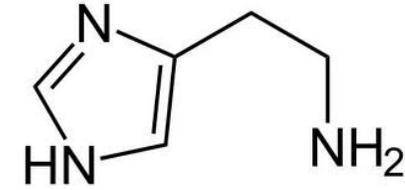
- ↑ Dizziness
- ↑ Postural hypotension



### Cardiac ion channels (I<sub>Kr</sub>, I<sub>Na</sub>, and others)

- ↑ QT interval
- ↑ Ventricular arrhythmias

# Classification des anti H1



- Classification chronologique par ordre de découverte

**Antihistaminiques de 1ère génération**

**Antihistaminiques de 2e génération**

# 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

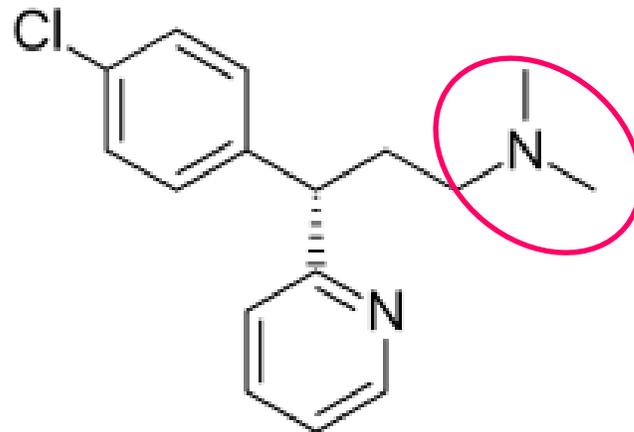
- Action non compétitive, plus stable sur le récepteur H1: **efficace > 8h**
- Faible passage barrière hémato encéphalique → non sédatifs
- Affinité plus forte que 1<sup>e</sup> génération sur les récepteurs H1 périphériques
- Certains n'ont pas de métabolisme hépatique → pas d'incompatibilité médicamenteuse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

Familles	1 <sup>ère</sup> génération	2 <sup>ème</sup> génération
<b>Alkylamines</b>	<b>Chlorphéniramine (Polaramine®)</b> <b>Bromphéniramine (Dimégan®)</b> <b>Tripolidine (Actifed Rhume®)</b>	Acrivastine
<b>Pipérazines</b>	<b>Hydroxyzine (Atarax®)</b> Buclizine, Cyclizine, Oxatomide	<b>Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®)</b> <b>Levocétirizine (Xyzall®)</b>
<b>Pipéridines</b>	<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
<b>Ethanolamines</b>	<b>Diphenhydramine (Actifed Rhume jour et nuit®, Nautamine®)</b> <b>Doxylamine (Donormyl®, Dolirhumepro®)</b> <b>Dimenhydrinate, (MERCALM®)</b> Carbinoxamine, Clemastine, Phenyltoloxamine	-
<b>Ethylène-diamines</b>	Antazoline, Pyrilamine, Tripelennamine	-
<b>Phénothyazines</b>	<b>Promethazine (Phenergan®)</b> <b>Alimemazine (Théralène®)</b>	-
<b>Autres</b>	<b>Doxepin (Quitaxon®)</b>	<b>Bilastine (Inorial®, Bilaska®)</b>

# Antihistaminiques anti-H1

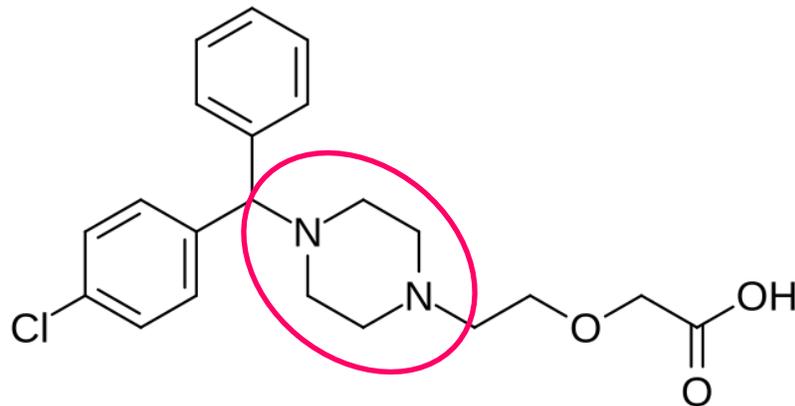
Familles	1 <sup>ère</sup> génération	2 <sup>ème</sup> génération
Alkylamines	Chlorphéniramine (Polaramine®) Bromphéniramine (Dimégan®) Triprolidine (Actifed Rhume®)	Acrivastine

Les alkylamines (également appelées amines aliphatiques) appartiennent au groupe des composés tensioactifs



# Antihistaminiques anti-H1

Familles	1 <sup>ère</sup> génération	2 <sup>ème</sup> génération
Alkylamines	Chlorphéniramine (Polaramine®) Bromphéniramine (Dimégan®) Triprolidine (Actifed Rhume®)	Acrivastine
Pipérazines	Hydroxyzine (Atarax®) Buclizine, Cyclizine, Oxatomide	Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) Levocétirizine (Xyzall®)

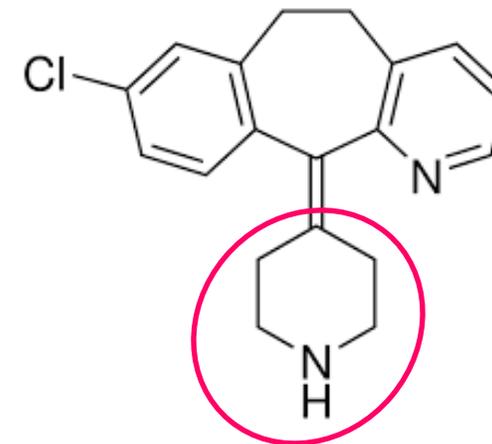
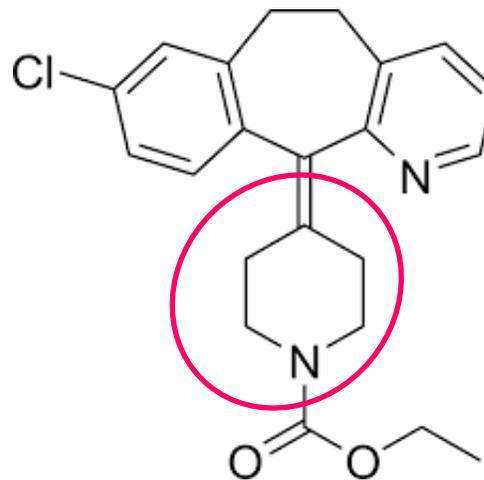
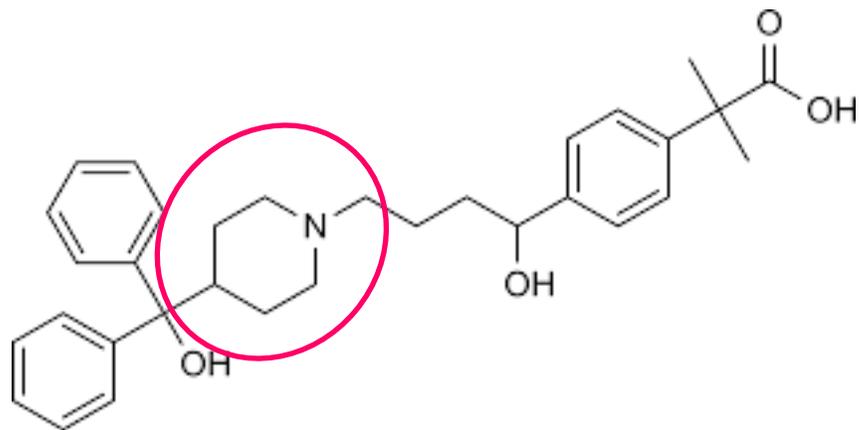


Pipérazine : cycle saturé à six atomes contenant deux atomes d'azote en positions opposées

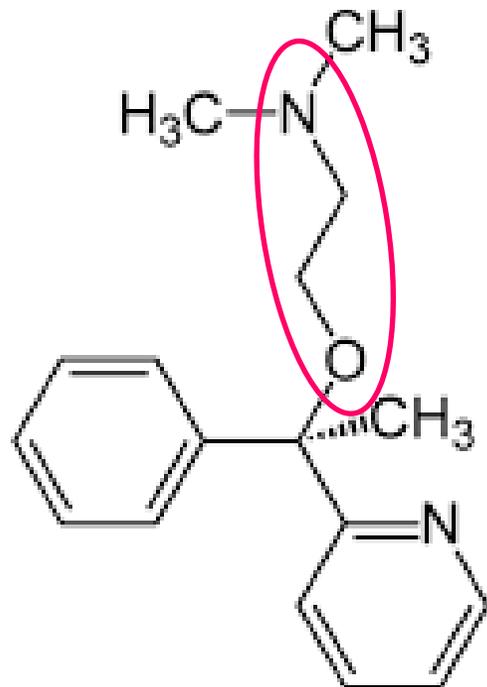
# Antihistaminiques anti-H1

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

**pipéridine** ou **hexahydro**  
**roazine** est un cycle  
saturé à six atomes,  
contenant  
cinq carbones et  
un azote.



Familles	1 <sup>ère</sup> génération	2 <sup>ème</sup> génération
Ethanolamines	<p>Diphenhydramine (Actifed Rhume jour et nuit<sup>®</sup>, Nautamine<sup>®</sup>)</p> <p>Doxylamine (Donormyl<sup>®</sup>, Dolirhumepro<sup>®</sup>)</p> <p>Dimenhydrinate, (MERCALM<sup>®</sup>)</p> <p>Carbinoxamine, Clemastine, Phenyltoloxamine</p>	-



L'éthanolamine, également appelée 2-aminoéthanol ou monoéthanolamine, est un composé organique de formule chimique  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  qui est à la fois une amine primaire par son groupe amine –  $\text{NH}_2$  et un alcool primaire par son groupe hydroxyle –  $\text{OH}$

Familles	1 <sup>ère</sup> génération	2 <sup>ème</sup> génération
<b>Alkylamines</b>	<b>Chlorphéniramine (Polaramine®)</b> <b>Bromphéniramine (Dimégan®)</b> <b>Tripolidine (Actifed Rhume®)</b>	Acrivastine
<b>Pipérazines</b>	<b>Hydroxyzine (Atarax®)</b> Buclizine, Cyclizine, Oxatomide	<b>Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®)</b> <b>Levocétirizine (Xyzall®)</b>
<b>Pipéridines</b>	<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
<b>Ethanolamines</b>	<b>Diphenhydramine (Actifed Rhume jour et nuit®, Nautamine®)</b> <b>Doxylamine (Donormyl®, Dolirhumepro®)</b> <b>Dimenhydrinate, (MERCALM®)</b> Carbinoxamine, Clemastine, Phenyltoloxamine	-
<b>Ethylène-diamines</b>	Antazoline, Pyrilamine, Tripelennamine	-
<b>Phénothyazines</b>	<b>Promethazine (Phenergan®)</b> <b>Alimemazine (Théralène®)</b>	-
<b>Autres</b>	<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, larmolement et oedème. Voie orale ou instillation oculaire++

## – Urticaire aigue et chronique

## – Mastocytoses: prurit et flush

## – SAMA

## – 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

# 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...

# 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*



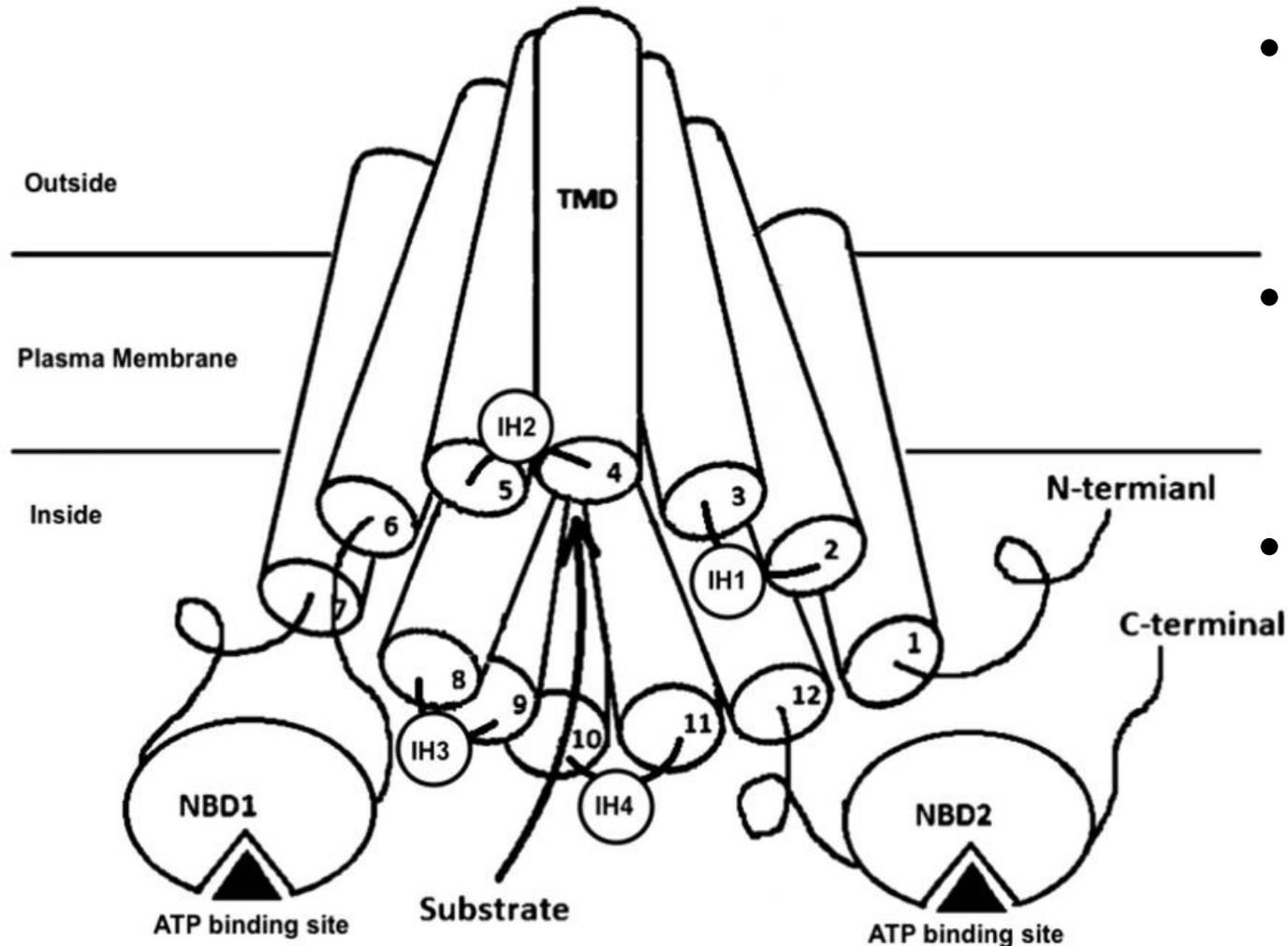
– Les antihistaminiques de seconde génération peuvent entraîner une somnolence ainsi qu'un ralentissement psychomoteur. Ces effets sont généralement peu intenses et peu fréquents, toutefois il convient de les prendre en compte lors de la première prescription.



– 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.

# La P-glycoprotéine (P-gp) est une **pompe d'efflux**

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



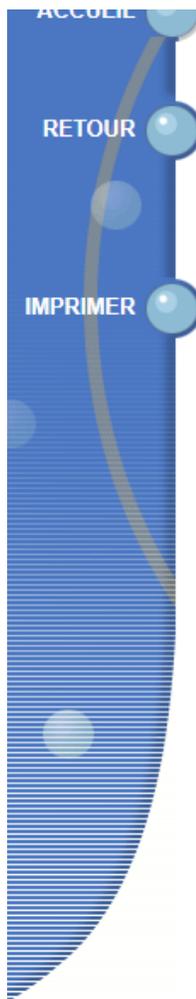
- Fait **sortir les médicaments de la barrière hémato-encéphalique (BHE)**
- La P-gp est située sur la membrane **luminale (apicale)** des cellules endothéliales de la BHE
- Utilise l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour **transporter activement des molécules hors des cellules**

# La P-glycoprotéine (P-gp) et les antihistaminiques

- Les antihistaminiques de **deuxième génération** sont des **Substrats de la P-gp**
- Les antihistaminiques de **première génération** ne sont pas des substrats de la P-gp, ce qui explique la sédation

# 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)**

# Effacité et tolérance dans l'urticaire chronique:

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

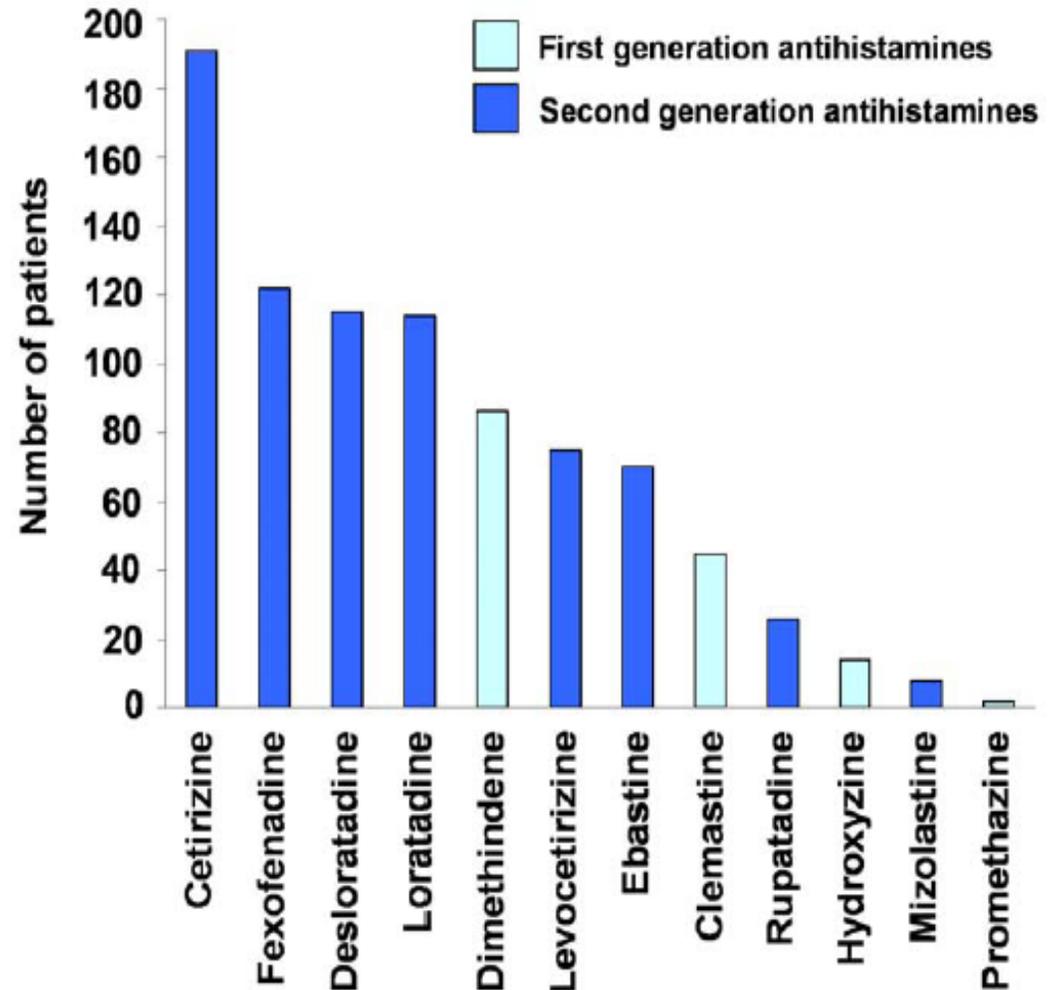
H<sub>1</sub>-Antihistamine Up-Dosing in Chronic Spontaneous Urticaria: Patients' Perspective of Effectiveness and Side Effects – A Retrospective Survey Study

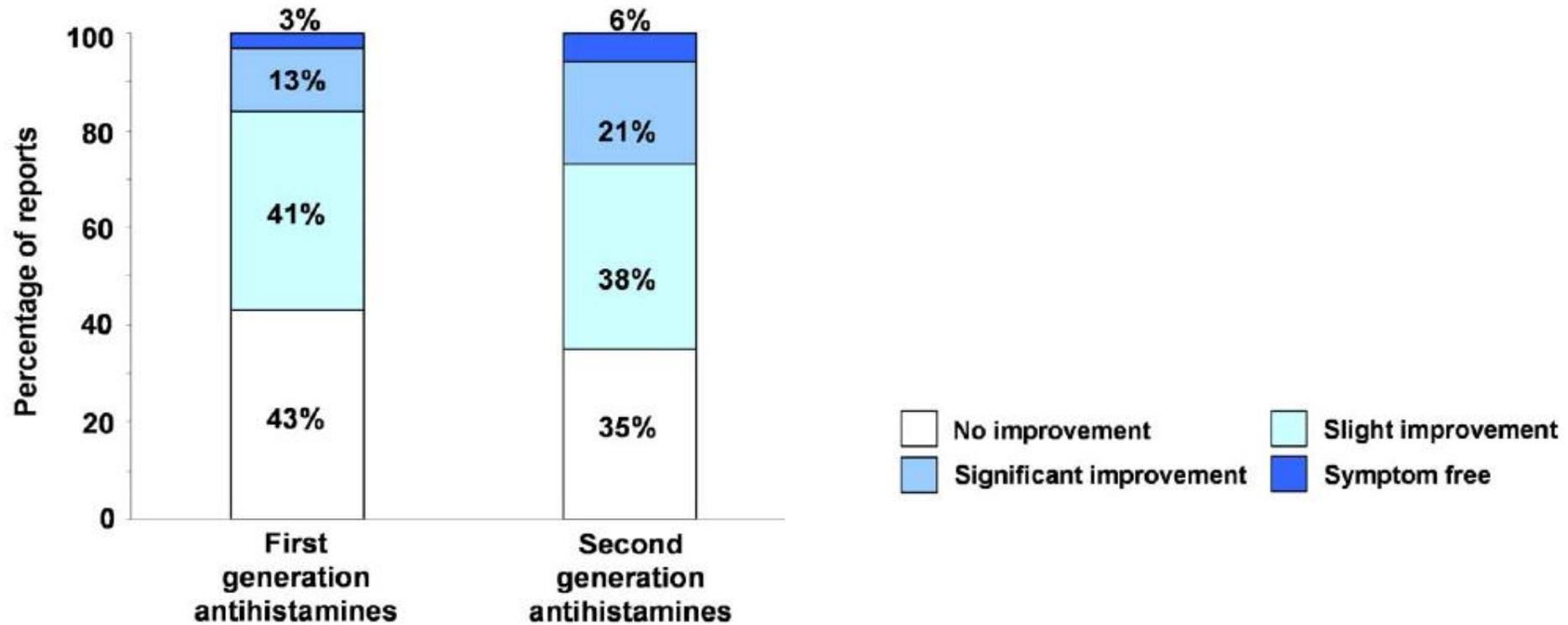
Plos One 2011

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>

### 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**

# Effacité 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)

# Efficacité 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

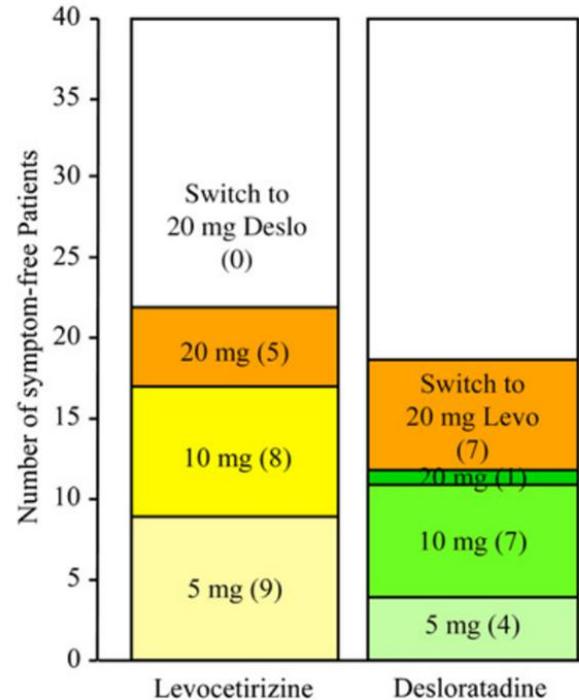
- Efficacité fexofenadine 240mg/jour > 120mg/jour (*Tanizaki J Dermatol Treatment 2013*)

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*

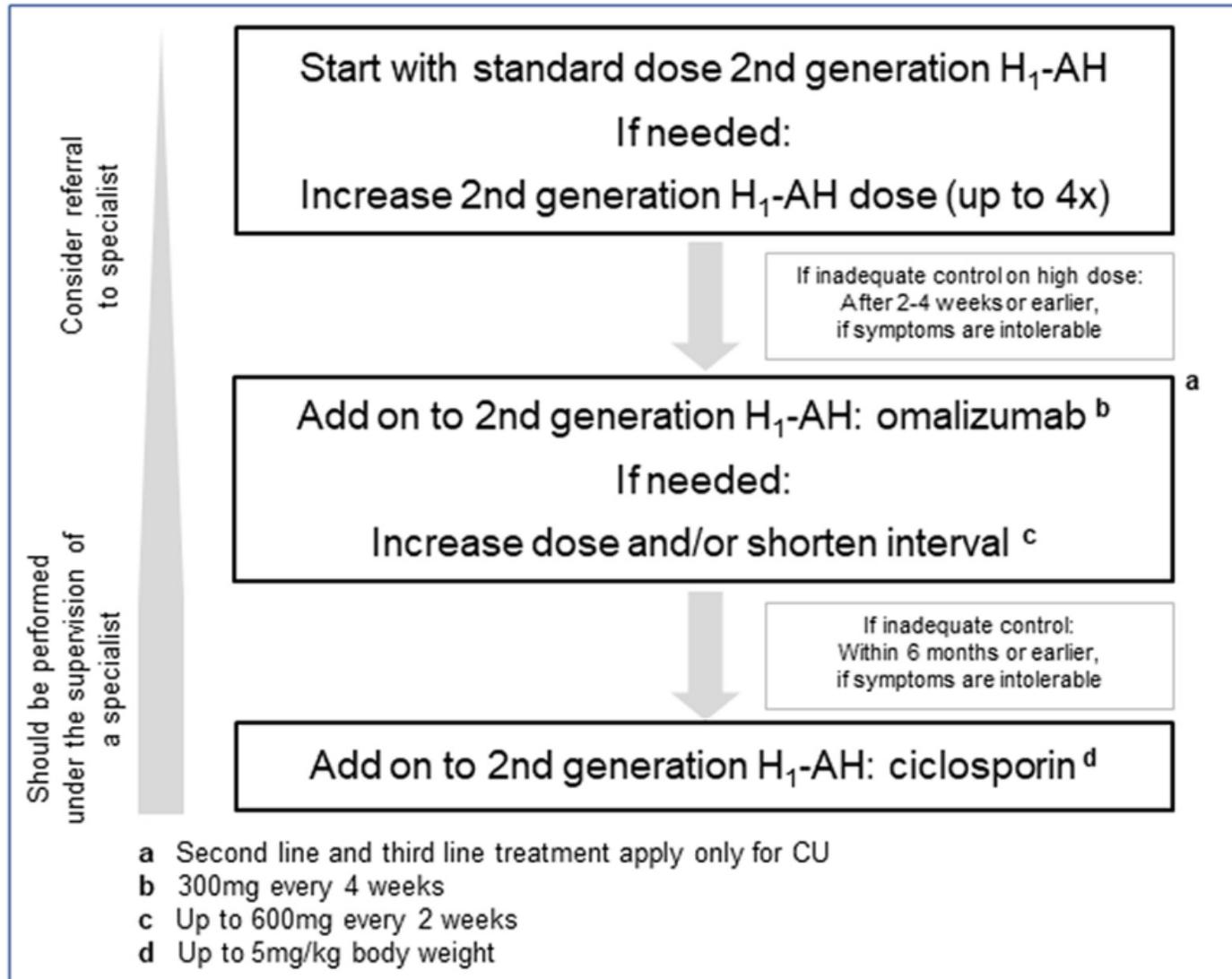
---

## **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

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

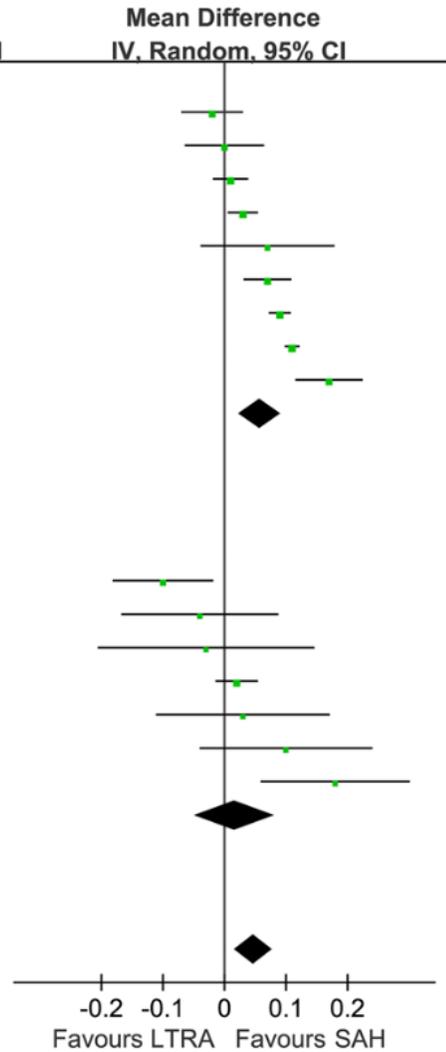
Cette méta-analyse de compare l'efficacité et l'innocuité des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LTRAs) et des antihistaminiques H1 sélectifs (SAHs) dans le traitement de la rhinite allergique.

Quatorze études randomisées contrôlées ont été incluses

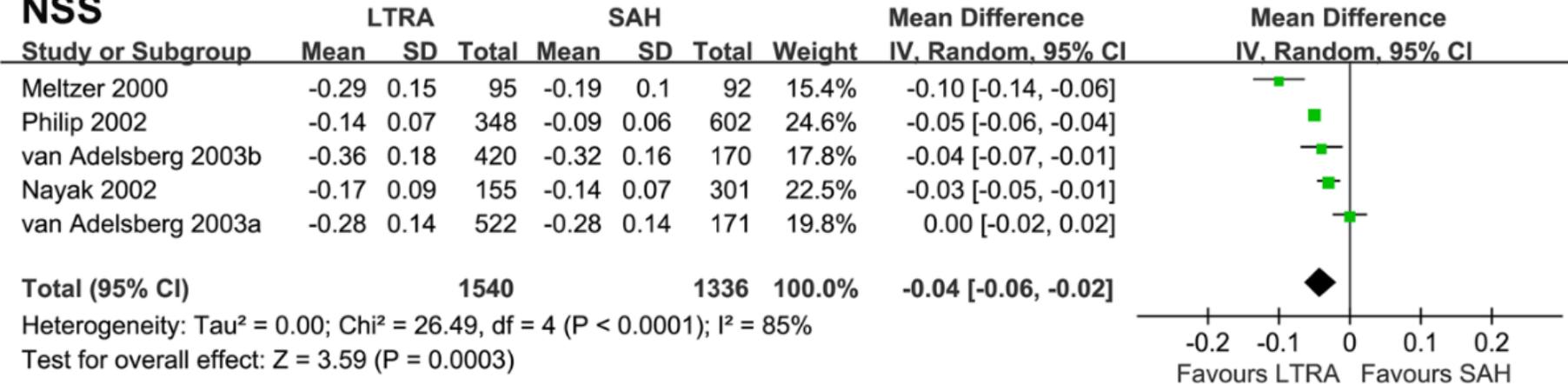
**A**

**DNSS**

Study or Subgroup	LTRA			SAH			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
<b>1.2.1 SAR</b>									
Meltzer 2000	-0.36	0.18	95	-0.34	0.17	92	7.5%	-0.02 [-0.07, 0.03]	
Liu 2016	-0.54	0.15	32	-0.54	0.11	32	6.7%	0.00 [-0.06, 0.06]	
Lu 2009-2	-0.39	0.12	103	-0.4	0.11	164	8.7%	0.01 [-0.02, 0.04]	
Nayak 2002	-0.23	0.12	155	-0.26	0.14	301	8.9%	0.03 [0.01, 0.05]	
Di Lorenzo 2004	-0.11	0.16	20	-0.18	0.19	20	4.3%	0.07 [-0.04, 0.18]	
van Adelsberg 2003b	-0.43	0.21	420	-0.5	0.22	170	8.2%	0.07 [0.03, 0.11]	
van Adelsberg 2003a	-0.38	0.19	522	-0.47	0.05	171	9.1%	0.09 [0.07, 0.11]	
Philip 2002	-0.13	0.07	348	-0.24	0.12	602	9.3%	0.11 [0.10, 0.12]	
Lu 2009-1	-0.36	0.21	112	-0.53	0.21	116	7.3%	0.17 [0.12, 0.22]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>1807</b>			<b>1668</b>	<b>70.0%</b>	<b>0.06 [0.03, 0.09]</b>	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 95.30, df = 8 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 92%									
Test for overall effect: Z = 3.41 (P = 0.0006)									
<b>1.2.2 PAR</b>									
Jiang 2006	-0.55	0.18	32	-0.45	0.15	31	5.6%	-0.10 [-0.18, -0.02]	
Ciebiada 2006-deslo	-1.03	0.16	10	-0.99	0.13	10	3.6%	-0.04 [-0.17, 0.09]	
Lee 2004	-0.33	0.14	6	-0.3	0.17	6	2.3%	-0.03 [-0.21, 0.15]	
Philip 2007	-0.05	0.1	630	-0.07	0.19	122	8.4%	0.02 [-0.01, 0.05]	
Jia 2017	-1.98	0.25	19	-2.01	0.19	19	3.1%	0.03 [-0.11, 0.17]	
Ciebiada 2006-levo	-1.13	0.15	10	-1.23	0.17	10	3.2%	0.10 [-0.04, 0.24]	
Hsieh 2004	-0.38	0.21	20	-0.56	0.18	20	3.8%	0.18 [0.06, 0.30]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>727</b>			<b>218</b>	<b>30.0%</b>	<b>0.02 [-0.05, 0.08]</b>	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 17.21, df = 6 (P = 0.009); I <sup>2</sup> = 65%									
Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)									
<b>Total (95% CI)</b>			<b>2534</b>			<b>1886</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.05 [0.02, 0.08]</b>	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 133.21, df = 15 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 89%									
Test for overall effect: Z = 2.97 (P = 0.003)									
Test for subarou differences: Chi <sup>2</sup> = 1.20, df = 1 (P = 0.27). I <sup>2</sup> = 16.8%									



**(Daytime Nasal Symptom Score) :  
Symptômes nasaux diurnes : Les anti histaminiques seraient plus efficaces que les anti-leucotriènes**

**B****NSS**

**Symptômes nocturnes** : Les anti leucotriènes seraient supérieurs aux antihistaminiques

# 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.