

## À PROPOS DE L'AUTEURE

Jennifer Lipson, M.D.

La D<sup>re</sup> Lipson est dermatologue médicale à Ottawa. Elle pratique à la clinique West Ottawa Specialty Care. Elle est chargée de cours à l'Université d'Ottawa et médecin associée à l'Hôpital d'Ottawa et au Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (CHEO). Elle est membre du comité de la réunion semestrielle clinique et scientifique de dermatologie à Ottawa, du comité de surspécialité en dermatologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et du comité de direction de la section de dermatologie de l'Association médicale de l'Ontario. Ses sphères d'intérêt clinique comprennent les maladies inflammatoires à médiation immunitaire, l'acné hormonale et le cancer de la peau.



## CONSIDÉRATIONS PRATIQUES SUR LE CHOIX DES ANTIHISTAMINIQUES

Les antihistaminiques sont des médicaments utilisés par les dermatologues pour les indications approuvées d'urticaire et d'allergies médiées par les IgE. Ils peuvent également être utilisés hors indication pour des pathologies incluant les maladies médiées par les mastocytes et le prurit de tout type, mais sans s'y limiter.

Étant donné le nombre d'antihistaminiques disponibles au Canada, il peut être difficile de choisir lequel recommander ou prescrire. Cet article se concentre sur les antihistaminiques H1 oraux, qui sont principalement utilisés en dermatologie, en fait l'évaluation, et fournit un aperçu pratique susceptible d'aider les médecins à sélectionner les antihistaminiques idéaux pour chaque patient en fonction de leurs caractéristiques similaires et uniques.

### L'histoire des antihistaminiques

La prise de conscience du rôle de l'histamine dans les maladies allergiques a mené à la recherche de composés capables de contrer ses effets physiologiques. Les premiers antihistaminiques ont été découverts dans les années 1930 par un groupe dirigé par Daniel Bovet, un pharmacien italo-suisse de l'Institut Pasteur à Paris. Les travaux de ce pharmacien sur les antihistaminiques, ainsi que d'autres découvertes, lui ont valu de recevoir le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1957.<sup>1</sup>

Le premier antihistaminique utilisé chez l'homme, la phenbenzamine, remonte à 1942. Il a été rapidement remplacé par de nombreux autres antihistaminiques, dont la diphenhydramine, la tripélenamine, la chlorphéniramine et la prométhazine. Après 1945, l'utilisation des antihistaminiques s'est généralisée pour les maladies allergiques telles que la rhinite allergique, l'urticaire et le rhume des foins.<sup>1</sup>

### Mode d'action

Quatre récepteurs histaminiques ont été identifiés, H1, H2, H3 et H4, qui ont tous des activités et des sites d'expression différents (**Tableau 1**). C'est sur cette base que les récepteurs H1 et H2 ont été ciblés pour une utilisation thérapeutique dans les maladies allergiques.

Les antihistaminiques H1 et H2 sont des agonistes inverses. Ils agissent par une régulation négative de l'état d'activité constitutive de leurs récepteurs respectifs. Le récepteur est ainsi stabilisé dans sa forme inactive et l'équilibre est donc déplacé vers l'état inactif. De nombreux symptômes de l'urticaire et des maladies allergiques sont dus à l'activation par l'histamine des récepteurs H1 des cellules endothéliales et des nerfs sensitifs. Il convient de noter qu'une maladie allergique n'est probablement pas causée par l'histamine seule, comme le démontre la suppression incomplète des symptômes physiques avec la prise d'antihistaminiques H1 oraux, malgré

Récepteur histaminique	Rôles
H1	Prurit Vasodilatation Perméabilité vasculaire
H2	Vasodilatation Perméabilité vasculaire Régulation des lymphocytes T
H3	Synthèse et libération d'histamine par boucle de rétroaction négative
H4	Réponses prurigineuses (dermatite atopique)

**Tableau 1.** Types de récepteurs histaminiques et leurs rôles; avec l'aimable autorisation de Jennifer Lipson, M.D.

leur effet important sur le prurit, dont la durée couvre plusieurs heures et pas seulement quelques minutes. Il s'avère que d'autres médiateurs des mastocytes, tels que le facteur d'activation plaquettaire (PAF), les leucotriènes, les cytokines, ainsi que d'autres infiltrats cellulaires, interviennent également dans la maladie allergique, ce qui pourrait expliquer la réponse clinique observée dans la maladie allergique lors de l'administration d'un traitement par stéroïdes systémiques de courte durée<sup>2</sup>. Certains de ces médiateurs sont la cible de nouveaux produits thérapeutiques, notamment la rupatadine, un nouvel antihistaminique qui inhibe également le PAF.

Les antihistaminiques H2 tels que la cimétidine et la ranitidine n'ont pas montré d'effet clinique robuste dans le traitement de la maladie allergique et ne font plus partie de l'algorithme thérapeutique relatif à la prise en charge de l'urticaire chronique. Ils sont efficaces pour traiter la sécrétion d'acide gastrique déclenchée par l'histamine.

Les antihistaminiques H1 se divisent en deux grands groupes : les antihistaminiques H1 de première génération et les antihistaminiques H1 de deuxième génération. (**Tableau 2**)

### Les limites des antihistaminiques « sédatifs » de première génération

Les antihistaminiques de première génération ont un rôle limité dans le traitement de la plupart des patients et ont été largement remplacés par les antihistaminiques H1 de deuxième génération en raison d'une profusion d'effets indésirables, notamment la sédation, l'agitation paradoxale, l'altération des fonctions cognitives (mémoire de travail, attention, vitesse psychomotrice, etc.), les effets anticholinergiques (sécheresse buccale, vision

Les antihistaminiques de première génération	Les antihistaminiques de deuxième génération
Diphénhydramine	Cétirizine
Kétotifène	Loratadine
Prométhazine	Desloratidine
Chlorphéniramine	Fexofénadine
Hydroxyzine	Rupatadine
Doxépine (un antihistaminique tricyclique)	Bilastine

**Tableau 2.** Antihistaminiques H1 de première et deuxième génération; avec l'aimable autorisation de Jennifer Lipson, M.D.

troublée, constipation, rétention urinaire, etc.), prise de poids, interactions avec l'alcool, interactions avec les médicaments (métabolisme du cytochrome P450), allongement de l'intervalle QT, dysfonctionnement érectile et dysurie.<sup>3,4</sup>

Parmi ces effets indésirables, les plus préoccupants sont la sédation, les troubles psychomoteurs et les conséquences potentielles d'un effet à long terme sur la cognition. La prescription d'antihistaminiques de première génération aux travailleurs du secteur des transports (pilotes, chauffeurs de bus, etc.) est interdite dans de nombreuses juridictions, car ils ont été la cause d'accidents de la route mortels en raison de leur effet négatif sur les capacités à conduire.<sup>5</sup> Les antihistaminiques sédatifs sont également problématiques chez les enfants. Chez les enfants d'âge scolaire, ces médicaments ont été associés à de mauvais résultats scolaires et chez les très jeunes enfants à une agitation paradoxale.<sup>4</sup>

Certains facteurs particuliers doivent aussi être pris en considération à l'égard des personnes âgées, car celles-ci sont plus sensibles aux effets indésirables des anticholinergiques, tels que la confusion, l'hésitation mictionnelle, et la sécheresse buccale et oculaire.<sup>6</sup> Une étude de cohorte prospective a également montré que l'usage accru et cumulatif d'agents anticholinergiques est associé à un risque plus élevé de démence. De nombreux efforts ont été déployés pour désensibiliser les professionnels de la santé et les patients à ce risque majeur lié aux médicaments anticholinergiques afin de minimiser l'utilisation de ces médicaments.<sup>7</sup>

### La volonté de limiter l'utilisation des antihistaminiques de première génération :

Compte tenu des préoccupations importantes concernant les effets indésirables des antihistaminiques

**22** H1 de première génération, il est vivement recommandé de ne PAS les utiliser chez les enfants ou les adultes présentant des maladies allergiques. Les antihistaminiques H1 de première génération sont exclus des lignes directrices américaines et internationales sur l'urticaire (tout comme les antihistaminiques H2), qui recommandent exclusivement les antihistaminiques H1 de deuxième génération.<sup>8</sup>

Le réseau pour la recherche européenne sur les allergies et l'asthme (GALEN) a suggéré le retrait des antihistaminiques de première génération vendus sans ordonnance. Les antihistaminiques de deuxième génération sont « peu » ou « pas » sédatifs et ne sont pas anticholinergiques. En tant que groupe, les antihistaminiques H1 de deuxième génération présentent une capacité minimale de traverser la barrière hématoencéphalique et de causer une sédation ou une altération des fonctions cognitives; leur affinité pour les récepteurs muscariniques est minimale et les effets indésirables anticholinergiques sont donc minimes; enfin, ils sont associés à un risque minimal de toxicité cardiaque.<sup>4,9</sup>

### Les antihistaminiques de « dernière génération »

Tous les autres antihistaminiques sont appelés « antihistaminiques de dernière génération », car ils ont tous en commun les mêmes caractéristiques : plus d'efficacité et moins d'effet sédatif en raison de leur polarité et de leur incapacité à traverser la barrière hématoencéphalique, faible cardiotoxicité et effet anticholinergique minimal. Ces agents de dernière génération sont notamment :

#### Antihistaminiques de dernière génération

Antihistaminiques classiques de deuxième génération : loratadine, fexofénadine et cétirizine

Nouveaux antihistaminiques de deuxième génération : rupatadine et bilastine

Antihistaminiques de troisième génération dérivés des antihistaminiques de deuxième génération. Ils sont plus puissants et présentent moins d'effets indésirables

Desloratadine (métabolite de la loratadine), fexofénadine (métabolite de la terfénaadine) et lévocétirizine (énantiomère actif de la cétirizine, non disponible au Canada)

### Les facteurs à prendre en compte dans le choix d'un antihistaminique

#### Efficacité :

Même après avoir limité l'option thérapeutique aux antihistaminiques de dernière génération,

les cliniciens peuvent encore penser que le choix d'un antihistaminique reste difficile, car tous sont généralement considérés comme sûrs et efficaces. En raison du manque d'études établissant des comparaisons directes, il est ardu de comparer l'efficacité de ces molécules. En outre, les comparaisons indirectes de traitements sont compliquées par les définitions différentes de l'efficacité et des critères d'évaluation de l'efficacité.

Selon une revue systématique de 2014 sur les ECRA évaluant les antihistaminiques H1, les données probantes étaient insuffisantes pour recommander spécifiquement l'un ou l'autre antihistaminique aux doses approuvées. Cette revue portait sur la cétirizine, la lévocétirizine, la loratadine, la desloratadine et la fexofénadine, et n'incluait PAS la bilastine et la rupatadine.<sup>10</sup>

Une étude multinationale en double insu, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, menée auprès de 525 patients atteints d'urticaire chronique spontanée (UCS), a évalué les modifications des scores de symptômes instantanés et réfléchis, l'indice dermatologique de qualité de vie (DLQI), ainsi que la gêne et les troubles du sommeil associés à l'UCS, constituant des critères d'évaluation secondaires. Les résultats ont montré que par rapport au placebo, la bilastine et la lévocétirizine ont entraîné une réduction statistiquement significative identique des scores relatifs à l'urticaire (prurit, et nombre et taille des papules ortiées).<sup>11,12</sup>

Dans une étude en double insu et à répartition aléatoire d'une durée de six semaines menée auprès de 70 patients atteints d'UCS, les chercheurs ont cherché à évaluer l'efficacité de la cétirizine par rapport à la rupatadine. Les deux médicaments ont montré des améliorations statistiquement significatives du score total moyen des symptômes, du score moyen du prurit et du score moyen des papules ortiées à 3 et 6 semaines. À 6 semaines, les chercheurs ont constaté une amélioration statistiquement plus importante dans le groupe traité par la rupatadine que dans le groupe traité par la cétirizine.<sup>13</sup>

Dans une étude multicentrique en double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, comparant la rupatadine à la desloratadine chez des enfants âgés de 2 à 11 ans atteints d'UCS, les résultats associés à la rupatadine ont permis de démontrer une réduction statistiquement supérieure du score moyen de prurit (57 %) par rapport au placebo, contrairement aux résultats associés à la desloratadine. Le changement absolu du score cumulé modifié d'activité de

Antihistaminique	Nom commercial	Dose standard pour les adultes	Dose standard pour les enfants	Considérations posologiques
Loratadine Délai d'action : dans les 2 heures, durée d'action : 24 heures Prendre à jeun Sédation chez jusqu'à 4 à 8 % des patients (3 à 6 % des patients sous placebo)	Claritin	10 mg/jour	2 à 5 ans : 5 mg par jour > 5 ans : 10 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuster la dose en cas d'insuffisance hépatique grave, à éviter en cas d'insuffisance rénale grave</li> <li>Aucune interaction cliniquement pertinente avec le cytochrome P450</li> </ul>
Desloratidine (5 x plus puissante que la loratadine) Aucune sédation signalée Délai d'action : en moins d'une heure, durée d'action : 24 heures	Aerius	12 ans : 5 mg par jour	S. O.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave</li> <li>À éviter en cas d'antécédents personnels ou familiaux de crises épileptiques</li> <li>Aucune interaction cliniquement pertinente avec le cytochrome P450</li> </ul>
Cétirizine	Reactine (comprimés à 20 mg sur ordonnance)	10 mg/jour	12 ans et plus : 5 à 10 mg par jour 6 à 11 ans : 5 à 10 mg par jour 2 à 10 ans : 2,5 à 5 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique chronique (5 mg par jour)</li> <li>Contre-indiqué si ClCr &lt; 10 mg/mL</li> <li>Aucune interaction avec le cytochrome P450</li> <li>* Le plus sédatif des antihistaminiques de 2<sup>e</sup> génération</li> </ul>
Fexofénadine Délai d'action dans les 1 à 2 heures Durée d'action : 12 heures min. Ne pas prendre avec des jus de fruits	Allegra	12 ans : 120 mg 1 p.f.j. ou 60 mg 2 p.f.j.	Approuvé pour 12 ans : 60 mg 2 p.f.j. (MISE À JOUR hors indication : 6 mois à 2 ans : 15 mg 2 p.f.j. 2 à 11 ans : 30 mg 2 p.f.j.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas d'ajustement de la dose pour les personnes âgées, les insuffisants hépatiques</li> <li>Commencer par une demi-dose en cas d'insuffisance rénale</li> <li>Aucune interaction avec le cytochrome P450</li> </ul>
Rupatadine	Rupall (sur ordonnance)	10 mg/jour	2 à 11 ans : 10 à 25 kg : 2,5 mg 1 p.f.j. > 25 kg : 5 mg 1 p.f.j.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avec ou sans nourriture</li> <li>À éviter chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique</li> <li>Interaction avec le cytochrome P450*</li> </ul>
Bilastine	Blexten (sur ordonnance)	20 mg/jour	4 à 11 ans : 10 mg 1 p.f.j. 12 à 18 ans : 20 mg 1 p.f.j.	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 heure avant ou 2 heures après le repas</li> <li>Aucune interaction avec le cytochrome P450</li> <li>Interactions avec la glycoprotéine P</li> </ul>

**Tableau 3.** Antihistaminiques de deuxième génération disponibles au Canada (avec ou sans ordonnance); avec l'aimable autorisation de Jennifer Lipson M.D.

l'urticaire sur une période de 7 jours (UAS7) à 42 jours a montré des différences statistiquement significatives entre les traitements actifs et le placebo ( $-5,5 \pm 7,5$  pour le placebo,  $-11,8 \pm 8,7$  pour la rupatadine et  $-10,6 \pm 9,6$  pour la desloratadine;  $p < 0,001$ ), et aucune différence entre les composés antihistaminiques. Une diminution de 55,8 % a été observée pour la rupatadine, suivie par la desloratadine (-48,4 %) et le placebo (-30,3 %).<sup>14</sup>

D'autres études établissant des comparaisons directes ont également été menées afin d'évaluer la suppression des papules ortiées et des érythèmes induits par l'histamine chez l'homme. Bien qu'ils soient de bons indicateurs prédictifs de la puissance, ces modèles reposant sur les papules ortiées et les érythèmes induits par l'histamine peuvent ne pas prédire avec précision l'efficacité clinique des antihistaminiques chez les patients.

La bilastine à 20 et 50 mg comparée à la cétirizine à 10 mg n'a montré aucune différence majeure dans l'ampleur ou la durée de la suppression des papules ortiées et des érythèmes, mais l'effet de la bilastine a débuté plus rapidement.<sup>15</sup> Dans une autre étude comparant la bilastine, la desloratadine et la rupatadine, la bilastine a produit une inhibition maximale des papules ortiées à 6 heures et une réduction maximale de la surface des érythèmes par rapport à la desloratadine et à la rupatadine (dont les réponses des deux molécules étaient similaires), et par rapport au placebo. La bilastine s'est également révélée significativement plus efficace pour atténuer la sensation de démangeaison par rapport à la desloratadine et à la rupatadine (ni l'une ni l'autre n'a atténué significativement la démangeaison par rapport au placebo).<sup>16</sup>

### Les caractéristiques distinctives des antihistaminiques H1 de dernière génération :

Il n'existe que 3 antihistaminiques H1 de dernière génération disponibles uniquement en vente libre au Canada : la loratadine, la desloratadine et la fexofénadine. Leurs profils, dont les caractéristiques importantes, sont illustrés dans le **Tableau 4**.

Actuellement, le Canada dispose également de 3 antihistaminiques H1 de nouvelle génération disponibles sur ordonnance. Un résumé est fourni dans le **Tableau 4**.

La cétirizine, disponible depuis 1987, est le seul antihistaminique H1 de deuxième génération disponible avec ou sans ordonnance au Canada. La cétirizine est approuvée pour les enfants âgés de

2 ans et plus. Elle n'a démontré aucune interaction médicamenteuse significative et aucun effet sur l'allongement de l'intervalle QT à des niveaux plasmatiques trois fois supérieurs à la dose maximale recommandée. Elle est bien tolérée et ne cause qu'une sédation minimale. Elle peut être prise avec ou sans nourriture et est contre-indiquée chez les patients susceptibles de présenter des allergies à la cétirizine ou à l'hydroxyzine (son composé parent), ou dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mg/mL. Elle nécessite un ajustement de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique.<sup>17</sup>

La bilastine est approuvée au Canada pour une utilisation sur ordonnance depuis 2016. Depuis 2022, la bilastine est spécifiquement approuvée pour les enfants âgés de 4 ans et plus, à la fois sous forme de solution buvable et de comprimés orodispersibles (qui fondent rapidement). Le format standard en comprimés est disponible pour les patients de 18 ans et plus. Elle est bien tolérée et les taux de sédation sont très faibles. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Elle constitue un substrat de la glycoprotéine P et il est donc recommandé d'éviter l'administration de bilastine avec l'érythromycine, le kétoconazole, la ciclosporine, le ritonavir, le diltiazem et d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P (qui sont susceptibles d'augmenter le taux plasmatique de bilastine), les médicaments allongeant l'intervalle QT et le jus de pamplemousse. Il est intéressant de noter que la bilastine peut être administrée jusqu'à une dose de 100 mg sans perturber l'intervalle QT. Cependant, elle reste contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou de torsades de pointes.<sup>18</sup> Elle a été étudiée dans le cadre d'une étude contrôlée sur l'urticaire provoquée par l'exposition au froid, qui a mis en évidence une innocuité et une efficacité pour des doses allant jusqu'à 80 mg par jour administrées pendant 7 jours.<sup>19</sup> Bien que la monographie conseille de prendre la bilastine à jeun, les données ont depuis démontré l'absence de pertinence clinique significative et d'interaction pharmacodynamique entre la bilastine et les aliments.<sup>19</sup>

La rupatadine est le seul antihistaminique H1 qui est actif contre l'histamine et inhibe également le puissant médiateur pro-inflammatoire que représente le facteur d'activation plaquettaire (PAF). Le PAF est un médiateur important dans les maladies allergiques. Les plaquettes ont des fonctions importantes, notamment d'induction et de maintien de l'inflammation allergique. Le PAF est libéré par plusieurs types de cellules (notamment

les éosinophiles, les macrophages, les cellules endothéliales, les mastocytes et les plaquettes) qui n'ont aucune action directe sur l'agrégation plaquettaire. Il augmente la perméabilité vasculaire et joue un rôle dans la rhinite allergique, l'urticaire, l'asthme et l'anaphylaxie.<sup>20-22</sup>

Au Canada, la rupatadine est approuvée pour les enfants âgés de 2 ans et plus depuis 2016, et elle est disponible sous forme de suspension pour les enfants et sous forme de comprimés pour les adultes. Certains des métabolites (la desloratadine et ses métabolites hydroxylés)

conservent une activité antihistaminique et peuvent contribuer partiellement à l'efficacité globale du médicament, en maintenant une activité pendant une période allant jusqu'à 24 heures.<sup>23</sup> Elle peut être prise avec ou sans nourriture et présente les taux de somnolence les plus faibles de tous les antihistaminiques actuellement disponibles au Canada. Aucune somnolence n'a été observée dans le cadre des études pédiatriques. Les cliniciens doivent tenir compte des interactions médicamenteuses avec le cytochrome P450 qui sont décrites dans la monographie. Il convient d'éviter l'administration de rupatadine aux patients prenant

Caractéristiques principales	Cétirizine	Bilastine	Rupatadine
Indication	Rhinite allergique, 2 ans et plus UCS, 2 ans et plus	Rhinite allergique, 4 ans et plus UCS, 4 ans et plus	Rhinite allergique, 2 ans et plus UCS, 2 ans et plus
Administration	Vente libre : 5 mg, 10 mg Sur ordonnance : 20 mg Comprimés orodispersibles, suspension	Sur ordonnance : comprimé 20 mg pour adulte Sur ordonnance : comprimé orodispersible 10 mg pour enfant Sur ordonnance : suspension 2,5 mg/mL	Sur ordonnance : comprimé 10 mg pour adulte Sur ordonnance : solution 1 mg/mL pour enfant
Délai d'action	20 à 60 min	1 heure	1 à 2 heures
Durée d'action	24 heures	Au moins 26 heures	Jusqu'à 24 heures
Taux de somnolence	9,6 % (24 % à 20 mg) Plus faible chez enfants (1 %/4 % pour 5/10 mg)	4,1%	2,7 % Non observé en étude sur l'enfant
Interactions médicamenteuses	N	Glycoprotéine P Pamplemousse (augmentation)	P450 Pamplemousse (augmentation)
Ajustement posologique insuffisance rénale	O	N	À éviter
Ajustement posologique insuffisance hépatique	O	N	À éviter
Approbation chez les enfants pour l'urticaire	O	O (nouveau)	O
Innocuité pendant la grossesse et l'allaitement	O	N	N

**Tableau 4.** Résumé des antihistaminiques de deuxième génération sur ordonnance; avec l'aimable autorisation de Jennifer Lipson, M.D.

des statines et d'autres substrats du P450, ainsi qu'aux patients présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique, car elle n'a pas été évaluée dans ces populations particulières. La rupatadine est contre-indiquée chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT ou des torsades de pointes. Il s'avère qu'elle ne produit aucun effet sur l'intervalle QT à une concentration 10 fois supérieure à la dose standard. On considère que tous les antihistaminiques H1 de dernière génération, y compris la rupatadine, présentent un profil cardiotoxique sûr à une dose jusqu'à quatre fois supérieure à la dose standard approuvée chez les patients qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque de cardiotoxicité.<sup>9,24,25</sup>

### Grossesse et allaitement :

Parmi les antihistaminiques H1 de première génération, aucun effet tératogène n'a été signalé lors de l'utilisation pendant la grossesse, quel que soit le moment. Un nombre plus restreint d'antihistaminiques de dernière génération disposent de données à l'appui de leur utilisation pendant la grossesse. La cétirizine, la desloratadine et la loratadine présentent le plus de données étayant l'innocuité pendant la grossesse grâce aux renseignements de plusieurs séries rétrospectives et de registres. Les études animales sur la fexofénadine n'ont montré aucune tératogénicité, mais des réductions de poids et de la survie des nouveau-nés

ont été observées. Il n'existe pas de données sur la fexofénadine chez l'homme; toutefois, des données limitées sur la terféfadine n'ont pas montré un risque accru de malformations majeures.

Il existe peu de données sur l'utilisation des antihistaminiques de première génération pendant l'allaitement. Des études ont montré que seules des quantités minimales de ces médicaments sont sécrétées dans le lait maternel. Lors d'une étude de suivi par entretien téléphonique, 10 % des mères ont signalé des symptômes d'irritabilité et de colique chez leurs nourrissons exposés à divers antihistaminiques, et une somnolence a été signalée chez 1,6 % d'entre eux. Aucune des réactions n'a nécessité de soins médicaux. L'utilisation à court terme ou occasionnelle d'antihistaminiques H1 de première génération ne devrait donc pas être préoccupante pendant l'allaitement. La cétirizine, la fexofénadine, la loratadine et la desloratadine sont à peine excrétées dans le lait maternel et ne devraient pas provoquer de sédation ou d'effets indésirables chez le nourrisson. L'utilisation de la rupatadine et de la bilastine pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée en raison du manque de données. La cétirizine, la desloratadine ou la loratadine sont les antihistaminiques privilégiés pendant la grossesse. La cétirizine, la loratadine, la desloratadine ou la fexofénadine sont les antihistaminiques privilégiés durant l'allaitement.<sup>26</sup>

### Références :

1. Parsons, Mike E., and C. Robin Ganellin. "Histamine and its receptors." *British journal of pharmacology* 147.S1 (2006): S127-S135.
2. Wolverson, Stephen E., and Jashin J. Wu. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Elsevier Health Sciences, 2019.
3. Gray, Shelly L., et al. "Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study." *JAMA internal medicine* 175.3 (2015): 401-407.
4. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindeslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, Holgate ST, Zuberbier T, Global Allergy and Asthma European Network Allergy. 2010;65(4):459. Epub 2010 Feb 8.
5. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. Verster JC, Volkerts ER Sann Allergy Asthma Immunol. 2004;92(3):294.
6. Busse, Paula J. "Allergic respiratory disease in the elderly." *The American journal of medicine* 120.6 (2007): 498-502.
7. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. Gray SL1, Anderson ML2, Dublin S3, Hanlon JT4, Hubbard R5, Walker R2, Yu O2, Crane PK6, Larson EB7. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):401-7
8. A comparison of the United States and International perspective on chronic urticaria guidelines. T. Zuberbier, J. Bernstein . 2018, *The journal of allergy and clinical immunology*. 6:1144
9. Cataldi, Mauro, et al. "Cardiac safety of second-generation H1-antihistamines when upodused in chronic spontaneous urticaria." *Clinical & Experimental Allergy* 49.12 (2019): 1615-1623.
10. Sharma M1, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 14;(11)
11. Bogacka, E. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. lecocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria, a multicentre, double blinded, randomized placebo controlled study. *Allergy* 2010;65(4):516-28
12. Bilastine a New Nonsedating Oral H1 Antihistamine for treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and Urticaria. Wolthers, O. *Biomed Research International* 2013.
13. Dakhale, Ganesh N., et al. "Clinical effectiveness and safety of cetirizine versus rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, 6-week trial." *International journal of dermatology* 53.5 (2014): 643-649.
14. Potter P. et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:55-61.
15. Church, Martin K. "Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans." *Inflammation Research* 60.12 (2011): 1107-1112.
16. Antonijoan, Rosa, et al. "Comparative efficacy of bilastine, desloratadine and rupatadine in the suppression of wheal and flare response induced by intradermal histamine in healthy volunteers." *Current Medical Research and Opinion* 33.1 (2017): 129-136.
17. Certirizine PM; [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00046970.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046970.PDF)
18. Tyl, Benoît, et al. "Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and suprathreshold doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis." *The Journal of Clinical Pharmacology* 52.6 (2012): 893-903.

## Les principaux points à retenir

- ✓ La recommandation actuelle est de ne PAS prescrire d'antihistaminiques H1 sédatifs de première génération, y compris la diphénhydramine et l'hydroxyzine qui sont couramment utilisés, en raison des effets indésirables anticholinergiques et cognitifs.
- ✓ On dispose de nombreux antihistaminiques H1 de dernière génération, non sédatifs, qui sont sûrs et efficaces, dont 4 sont disponibles en vente libre (la loratadine, la desloratadine, la fexofénadine et la cétirizine) et 3 sur ordonnance (la cétirizine, la rupatadine et la bilastine).
  - Tous sont sûrs et efficaces.
  - Aucun ne présente d'effet cardiotoxique à une dose jusqu'à quatre fois supérieure à la dose standard approuvée chez les patients qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque de cardiotoxicité.
- ✓ Les deux antihistaminiques les plus récents, la rupatadine et la bilastine, présentent les taux de somnolence les plus faibles dans les études cliniques.
- ✓ La rupatadine offre l'avantage d'avoir les taux de somnolence les plus faibles (et aucune somnolence n'a été signalée chez les enfants) et est dotée d'un second mode d'action unique par le biais de l'inhibition du facteur d'activation plaquettaire qui peut s'avérer efficace chez certains patients (bien qu'à l'heure actuelle, il ne soit pas possible d'identifier les patients qui en retireraient spécifiquement un bienfait). Elle ne présente aucune interaction avec le cytochrome P450.
- ✓ La bilastine offre l'avantage de ne pas interagir avec le système du cytochrome P450 et elle est le seul antihistaminique disponible sur ordonnance ne nécessitant aucun ajustement posologique en cas de maladies rénales et hépatiques, ce qui facilite son utilisation chez les personnes âgées. Étant un substrat de la glycoprotéine P, les inhibiteurs de la glycoprotéine P (inhibiteurs des canaux calciques) sont susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de la bilastine.
- ✓ Les 3 antihistaminiques sur ordonnance sont aujourd'hui approuvés chez les enfants.
- ✓ Les antihistaminiques privilégiés pendant la grossesse sont la cétirizine, la loratadine et la desloratadine.
- ✓ La cétirizine, la fexofénadine, la loratadine et la desloratadine sont privilégiées durant l'allaitement.

19. Krause, K., et al. "Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria." *Allergy* 68.7 (2013): 921-928.
20. Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761:1359-72.
21. Vadas, Peter, et al. "Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis." *New England Journal of Medicine* 358.1 (2008): 28-35.
22. Miwa, M., et al. "Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children." *The Journal of clinical investigation* 82.6 (1988): 1983-1991.
23. Rupatadine PM, 2022; pdf.hres.ca/dpd\_pm/00056493.PDF
24. Torsade de pointes associated with rupatadine. Fité-Mora R. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Mar;62(3):330-1; author reply 332. Doi: 10.1016/s1885-5857(09)71568-3.PMID: 1926808
25. Torsades de pointes associated with rupatadine]. Nombela-Franco L, Ruiz-Antoran B, Toquero-Ramos J, Silva-Melchor L. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Mar;61(3):328-9.PMID: 18361911
26. Miranda So, Pina Bozzo, Miho Inoue and Adrienne Einarson; Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Canadian Family Physician* May 2010, 56 (5) 427-429.