2017

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Médecine Générale

Antihistaminiques H1 de deuxième génération : étude des surdosages pédiatriques

VERDU Eva

Née le 15 mai 1990 à Clamart (92)

Sous la direction du Dr DEGUIGNE Marie

Membres du jury

Pr BRIET Marie	Présidente
Dr DEGUIGNE Marie	Directrice
Dr DONZEAU Aurélie	Membre
Dr DE CASABIANCA Catherine	Membre
Dr TESSIER CAZENEUVE Christine	Membre

Soutenue publiquement le :
12 décembre 2017

université angers

UFR SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée VERDU Eva
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 16/11/2017.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr LEROLLE Nicolas
Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE
Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine

DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine

LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie

SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie

CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine

PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

REMERCIEMENTS

Merci à Marie Deguigne, ma directrice de thèse pour m'avoir proposé ce sujet de thèse. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.
Merci au Dr Ingrid Blanc Brisset pour avoir réalisé l'extraction informatique des données de la BNCI.
Merci à l'ensemble des Centres Antipoison pour avoir accepté l'exploitation de leurs données.
Merci au Pr Briet Marie, d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse, aux Dr Donzeau Aurélie, Tessier-Cazeneuve Christine, De Casabianca Catherine d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.

Merci à mon compagnon Jacques pour son soutien et ses encouragements. Je suis heureuse qu'on ait vécu nos études de médecine ensemble, avec ses bonheurs et ses peines.
Merci à notre petit Marc d'être si merveilleux.

Mille fois merci à mes parents, ma sœur et mon frère pour leur soutien incroyable pendant ma première année de médecine. Sans eux, il aurait été vraiment difficile d'obtenir ce concours. Merci d'avoir cru en moi.

Merci à mes grands-parents et à toute ma famille.

Merci à mes amis pour tous les moments partagés, vous êtes formidables!

Merci à toutes les personnes rencontrées sur les lieux de stage : en gériatrie-SSR à Château-Gontier où j'ai pu mener ma grossesse à terme, aux urgences pédiatriques d'Angers, au Centre Antipoison, aux urgences adultes du CHU d'Angers, stage éprouvant mais formateur, au service d'endocrino-néphrologie du CH de Cholet, en stage ambulatoire chez les Dr Lénaïc Balayila, Silvère Martin, Virginie Granville, Cécile Masson-Bellanger, Claire Matignon, au CPEF de Saumur avec le Dr Agathe De Blignières. Merci à la faculté de Nantes pour la qualité de la formation au cours de l'externat.
Ces études de médecine ont été pour moi une aventure à sensations fortes.

Je laisse ici une pensée pour mon beau-père Jean-Marcel que j'aimais beaucoup et qui nous a quittés bien trop tôt. J'aurai aimé partager plus de choses avec lui.

Liste des abréviations

BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
ECG	Electrocardiogramme
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAPTV	Centre Antipoison et de Toxicovigilance
BNCI	Base Nationale des Cas d'Intoxication
DSI	Dose Supposée Ingérée
mg	milligramme
PSS	Poisoning Severity Score
AntiH1	Antihistaminique
QTc	QT corrigé
EI	Effet indésirable

Plan

INTRODUCTION 1

MÉTHODES 3

RÉSULTATS 6

1. Description générale 6

1.1 Caractéristiques de la population de l'étude 6
1.2 Caractéristiques des expositions 7
1.2.1 Nombre de cas par molécule 7
1.2.2 Circonstances d'exposition 8
1.2.3 Dose supposée ingérée 9
1.2.4 Symptômes 10
1.2.5 Gravité 15
1.2.6 Prise en charge 16
1.2.7 Evolution clinique 17

2. Etude de la relation dose-effet 17

2.1 Doses minimales avec effets 17
2.2 Profil de tolérance 18
2.3 Comparaison entre la méquitazine et les autres molécules 21

DISCUSSION ET CONCLUSION 22

BIBLIOGRAPHIE 28

LISTE DES FIGURES 33

LISTE DES TABLEAUX 34

TABLE DES MATIÈRES 35

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'allergie est la quatrième maladie chronique mondiale. Presque un quart de la population française est atteint d'une maladie allergique et il semblerait qu'en 2050, la moitié de la population mondiale soit concernée (1). Quinze à vingt pour cent des enfants souffrent de rhinite et de conjonctivite allergique et 6,3% des enfants se présentant en consultation de dermatologie repartent avec une prescription d'antihistaminiques (2). Les antihistaminiques sont ainsi très prescrits à la population générale et donc souvent présents dans les pharmacies domestiques. Ils sont au 17ème rang des classes médicamenteuses les plus vendues en ville (1,8% de la part du marché en 2013) (3). Les premiers antihistaminiques H1, dits de première génération, ont été utilisés pour la première fois en 1942 et les premiers effets indésirables ont été décrits l'année suivante (4). Ce sont des antagonistes compétitifs réversibles des récepteurs H1. Ils s'opposent aux effets de l'histamine qui est libérée par les mastocytes suite à une réaction allergique ou à une histaminolibération non allergique. Ils ont cependant une faible spécificité pour les récepteurs H1 et sont par ailleurs des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, entrainant des effets anticholinergiques (5). Cette première génération d'antihistaminique a aussi pour défaut de passer la barrière hémato-encéphalique (BHE), induisant un effet sédatif. En 1981 la seconde génération d'antihistaminiques anti-H1, avec une meilleure sélectivité pour les récepteurs anti-H1 et ne passant plus la BHE donc moins sédative, est arrivée sur le marché. Mais en 1986 la cardiotoxicité de ces nouvelles molécules a commencé à être rapportée. La terfénadine et l'astémizole entrainaient des allongements de l'espace QT sur l'électrocardiogramme (ECG)

et des arythmies telles que des torsades de pointes. Elles ont été retirées du marché en 1999. Ce retrait du marché a favorisé le développement de la recherche sur les mécanismes de cardiotoxicité et, par la suite, d'autres antihistaminiques a priori moins cardiotoxiques sont arrivés sur le marché (4,6).

A ce jour, ces antihistaminiques de seconde génération sont indiqués en cas de rhinite allergique, de conjonctivite allergique et d'urticaire. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) concerne, selon les molécules, les enfants à partir de un, deux, six ou douze ans. Les effets en situation de surdosage et notamment la cardiotoxicité, sont mal connus.

Les neufs Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) français effectuent des consultations téléphoniques spécialisées en toxicologie auprès du grand public et des professionnels de santé. Les données médicales qu'ils recueillent lors de chaque appel alimentent la Base Nationale des Cas d'Intoxication (BNCI). Les données sont souvent complétées lors d'un suivi téléphonique du patient effectué par le CAPTV. Les appelants des CAPTV sont représentés principalement par le grand public, les médecins généralistes, les urgentistes et les réanimateurs. L'interrogation de cette base permet d'étudier les effets de nombreux toxiques et notamment des médicaments.

L'objectif de cette étude est de décrire, à partir des données de la BNCI, le profil de toxicité des antiH1 chez l'enfant, de décrire une relation dose-effet et de proposer des recommandations aux cliniciens sur la conduite à tenir en cas d'ingestion en surdosage d'un antihistaminique par l'enfant.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique et observationnelle.

Les cas humains de mono-exposition à un antihistaminique de seconde génération signalés aux CAPTV Français ont été identifiés dans la BNCI.

Le tri des dossiers a été effectué avec le logiciel IBM Infocentre, puis ces données anonymisées ont été recueillies dans un fichier Excel.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : enfant de la naissance à quinze ans inclus, mono-exposition à un antihistaminique de deuxième génération : cétirizine (Zyrtec ® - Virlix ®), lévocétirizine (Xyzall®), desloratadine (Aérius®), loratadine (Clarityne®), ébastine (Kestin®), mizolastine (Mizollen®), fexofenadine (Telfast ®), rupatadine (Wystamm®) et bilastine (Bilaska® - Inorial®). La méquitazine (Primalan®), dont la classification parmi les générations d'antiH1 est discutée, a également été incluse dans l'étude (7). La période d'inclusion s'étendait du 1er janvier 2001 au 31 décembre 2012. Les dossiers d'imputabilité « nulle », les voies d'exposition qui n'étaient pas orales et les cas pour lesquels la dose supposée ingérée (DSI) était impossible à évaluer ont été exclus.

Les données suivantes ont été analysées pour décrire notre population : âge, sexe, poids (à l'aide du calcul d'approximation du poids si ce dernier n'était pas renseigné, avec la formule « Poids = (3 x âge) + 7 » si l'âge était supérieur à un an, et avec la formule « poids = 3,5 kg + 20g/j de vie » si l'âge était inférieur à un an) ainsi que les antécédents (8,9). Pour décrire l'intoxication, les données suivantes ont été recueillies : l'année d'exposition, le médicament en cause, et la DSI en milligramme (mg). La dose-poids a été calculée pour chaque cas. Les caractéristiques cliniques de l'exposition ont été analysées par

recueil des symptômes observés, les examens complémentaires pathologiques, notamment l'ECG, et la gravité de l'intoxication. Cette dernière a été ré-évaluée pour chaque dossier par le Poisoning Severity Score (PSS) (10). Le score PSS classe les symptômes en cinq catégories : le score PSS 0 est codé lorsque le patient ne présente aucun symptôme, les symptômes légers, transitoires et spontanément résolutifs correspondent au score PSS 1, les symptômes prononcés ou prolongés correspondent au score PSS 2, les symptômes sévères avec menace du pronostic vital correspondent au score PSS 3 et enfin un décès correspond au score PSS 4. Nous avons caractérisé le traitement effectué et le lieu de ce dernier.

Les circonstances d'expositions codées au moment de l'appel selon les situations décrites dans les recommandations pour l'amélioration et l'harmonisation des pratiques de codage de l'information dans le logiciel des CAPTV Sicap (v5.4.0 2009) ont été étudiées et regroupées en 4 groupes :

- les expositions accidentelles qui comprennent les défauts de perception du risque, correspondant à une exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation, les accidents de la vie courante, correspondant à un évènement imprévu survenu au cours des activités quotidiennes, ainsi que les expositions accidentelles non déterminées;
- les erreurs thérapeutiques, correspondant à une erreur, quel que soit son type (prescription, délivrance, patient, médicament, forme pharmaceutique, posologie, voie...), survenant lors d'une intention de traiter;
- les intoxications volontaires qui comprennent les tentatives de suicide correspondant à une intoxication volontaire auto-agressive et les intoxications volontaires non définies ou non connues;

- les mésusages qui correspondaient à un surdosage médicamenteux volontaire, en connaissance de cause, pour augmenter l'effet jugé insuffisant (10).

Tous les commentaires généraux des dossiers ont été relus pour renseigner l'évolution du patient. Elle a été codée en guérison si le suivi téléphonique effectué par le CAPTV ne rapportait pas de symptôme dans les 2 heures suivant la prise médicamenteuse. La deuxième lecture nous a permis également de compléter les données concernant les symptômes, la quantité prise, le traitement effectué, ainsi que la réalisation d'un ECG et son résultat. Les doses thérapeutiques maximales recommandées sont issues des données du site Thériaque et de la base de données toxicologiques Poisindex™.

La comparaison des valeurs quantitatives et des valeurs qualitatives a été réalisée par analyse statistique à l'aide du test de Mann et Whitney et du test de Fisher respectivement.

RÉSULTATS

1. Description générale

1.1 Caractéristiques de la population de l'étude

L'échantillon initial comportait 7886 cas d'exposition parmi lesquels 1485 ont été exclus. Au final 6401 cas d'exposition répondaient aux critères d'inclusion (3442 garçons, 2935 filles et 24 de sexe inconnu). Le sex ratio est donc de 1,2. Parmi tous les enfants exposés 2111 ont été suivis par téléphone (33% de l'échantillon global) et tous ces dossiers suivis ont pu être classés en guérison.

Tableau I : Répartition des cas selon le sexe et par molécule.

n = 6401	garçons	filles	inconnu	ratio G/F
Méquitazine n=2459	1354	1094	11	1,2
Desloratadine n=1433	761	672	0	1,1
Cétirizine n=1057	581	470	6	1,2
Loratadine n=682	369	308	5	1,2
Ebastine n=341	180	160	1	1,1
Lévocétirizine n=303	139	163	1	0,9
Mizolastine n=49	25	24	0	1,0
Fexofénadine n=44	16	28	0	0,6
Rupatadine n=19	13	6	0	2,2
Bilastine n=14	4	10	0	0,4

En ce qui concerne l'âge des patients, 990 enfants avaient entre 0 et 2 ans, 4471 enfants avaient entre 2 et 6 ans et 940 enfants avaient entre 6 et 15 ans. L'augmentation annuelle du nombre de patients exposés aux antihistaminiques inclus dans cette étude a suivi l'augmentation du nombre de cas tous agents confondus recensés par l'ensemble des CAPTV (figure 1).

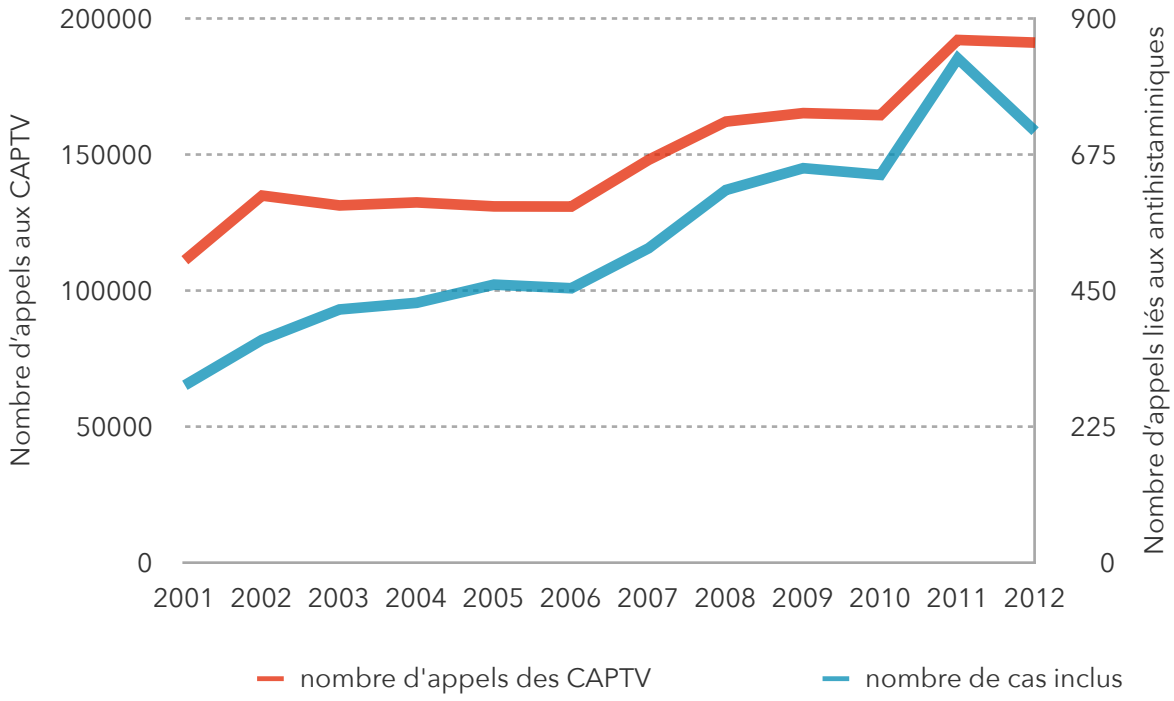

Figure 1 : Evolution du nombre de cas d'expositions aux antihistaminiques par rapport au nombre de cas reçus par les CAPTV, tous agents confondus.

1.2 Caractéristiques des expositions

1.2.1 Nombre de cas par molécule

La méquitazine à elle seule représente 38,4% des expositions avec 2459 cas. Vient ensuite la desloratadine avec 22,4% des cas pour 1433 expositions. La cétirizine a concerné 1057 cas, c'est à dire 16,5% de tout l'échantillon. La loratadine totalise 682 cas, donc 10,6% des expositions. Puis l'ébastine regroupe 341 cas soit 5,3% des expositions. La lévocétirizine représente 303 cas soit

4,7% du groupe en entier. Puis viennent la mizolastine avec seulement 49 cas et la fexofenadine avec 44 cas. Les molécules les moins représentées étaient celles qui ont été commercialisées peu de temps avant la fin de l'étude : la rupatadine en 2008, 19 cas, et la bilastine en 2011, 14 cas. Ces deux dernières molécules totalisaient 33 cas soit 0,5% de toutes les expositions.

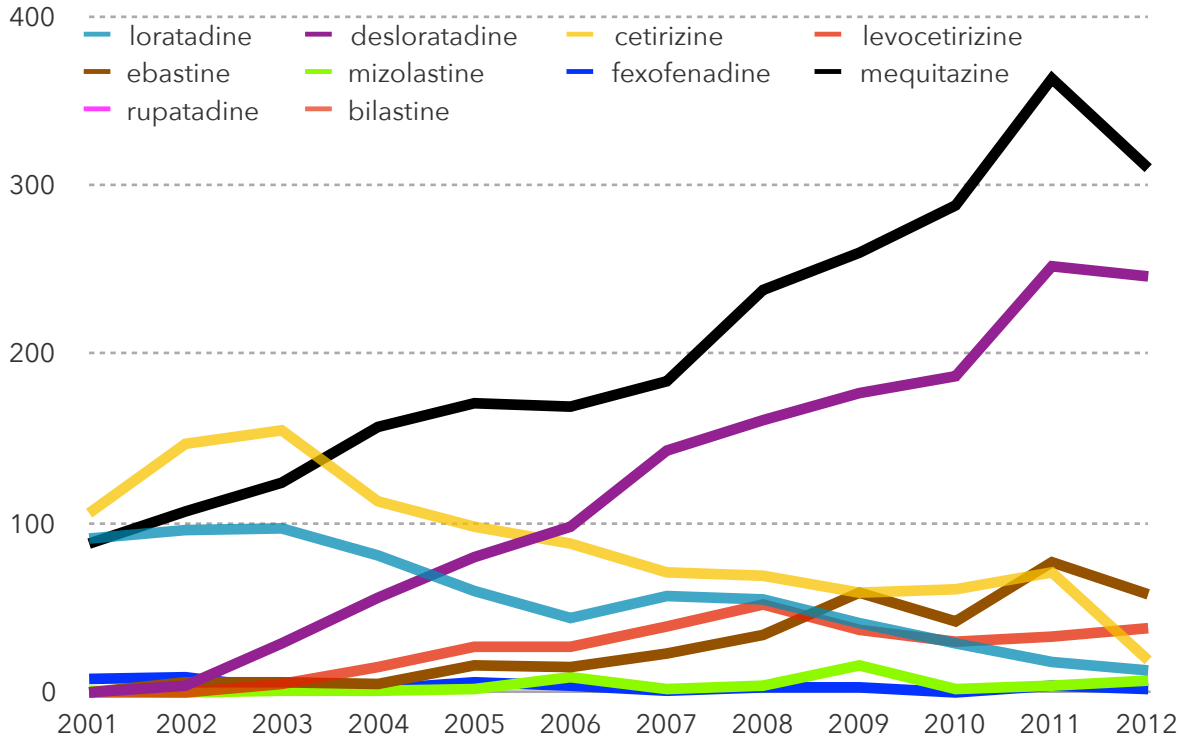

Figure 2 : Nombre de cas par molécule et par année

1.2.2 Circonstances d'exposition

Sur les 6401 cas, 4245 étaient liés à une ingestion accidentelle par l'enfant, 1550 étaient liés à une erreur thérapeutique, 127 concernaient une tentative de suicide ou un acte volontaire, 39 concernaient un mésusage. Enfin les circonstances d'exposition des 440 autres cas n'étaient pas renseignées.

La figure 3 représente l'âge moyen en fonction de la circonstance d'exposition.

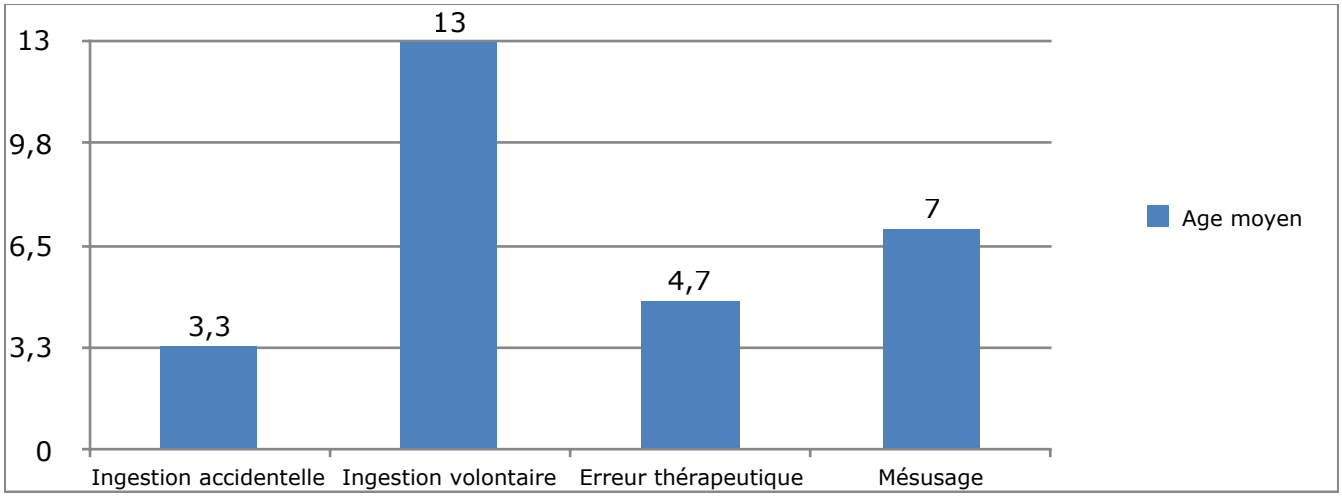

Figure 3 : Age moyen en fonction de la circonstance d'exposition

Les cas d'ingestion accidentelle concernaient de jeunes enfants, âgés d'environ 3 ans, n'ayant en effet pas encore de capacité de discernement du risque. Les cas d'ingestion volontaire concernaient plutôt des adolescents principalement avec une moyenne d'âge de 13 ans. Les cas de mésusage (liés à la volonté des parents ou des enfants eux-même d'augmenter l'effet) concernaient une classe d'âge intermédiaire (enfants âgés de 7 ans en moyenne).

1.2.3 Dose supposée ingérée

On observe que les écarts entre les DSI minimales et les DSI maximales sont très importants et que les DSI moyennes sont toutes très supérieures aux doses thérapeutiques maximales recommandées (tableau II).

Tableau II : DSI selon les molécules tous PSS confondus

n = 6401	DSI moyenne (mg/kg) +/- SD	Dose thérapeutique maximale recommandée (mg/kg)	DSI minimum (mg/kg)	DSI maximum (mg/kg)
Mequitazine n=2459	1,07 +/- 0,84	0,25	0,01	8,29
Desloratadine n=1433	0,68 +/- 0,9	0,14	0,016	9,1
Cetirizine n=1057	1,81 +/- 2,08	0,47	0,10	13,64
Loratadine n=682	1,35 +/- 1,6	0,4	0,07	11,5
Ebastine n=341	1,88 +/- 1,87	0,46	0,17	10,91
Levocetirizine n=303	0,68 +/- 0,88	0,17	0,06	10,8
Mizolastine n=49	1,08 +/- 1,36	0,23	0,25	9,12
Fexofenadine n=44	15,20 +/- 11,97	4,61	2,11	73,17
Rupatadine n=19	2,02 +/- 2,24	0,23	0,33	9,09
Bilastine n=14	1,53 +/- 1,27	0,46	0,50	5,26

1.2.4 Symptômes

Parmi les enfants exposés, 632 étaient symptomatiques soit 9,9% (tableau VIII). Les symptômes retrouvés étaient principalement une somnolence (51,8% des enfants symptomatiques), une agitation paradoxale (17,5%), des nausées ou vomissements (8,7%), une tachycardie (5,1%), des hallucinations

(3,4%), une mydriase (2,9%), des douleurs digestives (3%) et une sécheresse buccale (2,6%) (tableaux III à VII). Dix-huit cas de symptômes d'hypersensibilité ont été observés avec la plupart des molécules : un érythème cutané était souvent décrit.

Des symptômes d'imputabilité douteuse ont également été décrits : 1 cas de galactorrhée avec la cétirizine, 1 cas de cyanose avec l'ébastine, 1 cas d'épistaxis avec la méquitazine, 1 cas de myosis avec la loratadine.

Tableau III : Répartition des symptômes neurologiques observés

Nombre d'enfant ayant présenté ce symptôme	Asthénie-somnolence	Agitation	Ataxie	Convulsions	Vertige	Tremblement	Dyskinésie	Céphalée
Mequitazine	186	81	7	1	0	1	3	2
Desloratadine	33	10	2	0	1	2	1	6
Cetirizine	52	8	1	1	1	0	0	4
Loratadine	24	5	2	0	1	0	0	4
Ebastine	10	1	1	0	0	0	0	2
Levocetirizine	13	3	0	0	0	0	1	1
Mizolastine	2	0	0	0	0	0	0	1
Fexofenadine	1	1	0	0	0	0	0	0
Rupatadine	1	0	0	0	0	0	0	0
Bilastine	1	0	0	0	0	0	0	0
Toutes molécules	323	109	13	2	3	3	4	20

Tableau IV : Répartition des signes anticholinergiques observés.

Nombre d'enfant ayant présenté ce symptôme	tachycardie	xérostomie	constipation	dysurie	mydriase	confusion	hallucinations	fièvre
Mequitazine	14	8	1	3	12	2	19	2
Desloratadine	5	3	1	0	2	0	0	3
Cetirizine	2	2	1	1	0	0	1	2
Loratadine	5	3	0	0	0	1	0	2
Ebastine	3	0	0	0	3	0	0	0
Levocetirizine	2	0	0	0	1	0	1	1
Mizolastine	1	0	0	0	0	0	0	0
Fexofenadine	0	0	0	0	0	0	0	0
Rupatadine	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilastine	0	0	0	0	0	0	0	0
Toutes molécules	32	16	3	4	18	3	21	10

Tableau V : Répartition des symptômes digestifs observés.

Nombre d'enfant ayant présenté ce symptôme	nausées-vomissements	douleur digestive	diarrhée	anorexie	subictère
Mequitazine	21	5	0	1	0
Desloratadine	13	6	5	0	1
Cetirizine	6	3	2	1	0
Loratadine	5	4	1	0	0
Ebastine	4	1	1	0	0
Levocetirizine	2	0	0	1	0
Mizolastine	1	0	0	0	0
Fexofenadine	1	0	0	0	0
Rupatadine	0	0	0	0	0
Bilastine	1	0	1	0	0
Toutes molécules	54	19	10	3	1

Tableau VI et VII : Répartition des signes cardiovasculaires et divers observés.

Nombre d'enfant ayant présenté ce symptôme	Bradycardie	HTA	Hypotension artérielle	QT long	diplopie	myalgie
Mequitazine	1	0	0	1	1	0
Desloratadine	0	1	1	0	1	1
Cetirizine	0	0	0	0	1	0
Loratadine	0	0	1	0	0	0
Ebastine	1	0	0	0	0	0
Levocetirizine	0	0	0	0	0	0
Mizolastine	0	0	0	0	0	0
Fexofenadine	0	0	0	0	0	0
Rupatadine	0	0	0	0	0	0
Bilastine	0	0	0	0	0	0
Toutes molécules	2	1	2	1	3	1

1.2.5 Gravité

Le tableau VIII présente le nombre de cas symptomatiques ou non par molécule, tous PSS confondus et par PSS 1 et 2.

Tableau VIII : Répartition des cas symptomatiques ou non par molécule.

	symptomatique n (% des enfants symptomatiques)	PSS 0	PSS 1	PSS 2
Mequitazine n=2459	364 14,8%	2095	328	36
Desloratadine n=1433	75 5,2%	1358	75	0
Cetirizine n=1057	82 7,8%	975	80	2
Loratadine n=682	55 8,1%	627	55	0
Ebastine n=341	22 6,5%	319	22	0
Levocetirizine n=303	24 7,9%	279	23	1
Mizolastine n=49	5 10,2%	44	5	0
Fexofenadine n=44	2 4,5%	42	2	0
Rupatadine n=19	1 5,3%	18	1	0
Bilastine n=14	2 14,3%	12	2	0
Toutes molécules n=6401	632 9,9%	5769 90,1%	593 9,3%	39 0,6%

Parmi les 6401 enfants exposés, 5769 sont restés asymptomatiques (90,1%). Parmi les enfants symptomatiques, 94% n'ont présenté que des symptômes de gravité mineure : 593 enfants ont présenté des symptômes de score PSS 1

(9,3% des enfants au total) et 39 enfants ont présenté des symptômes modérés, côtés PSS 2 (0,6% des enfants au total). Toutes les molécules ont entrainé des symptômes mais seulement trois d'entres-elles ont entrainé des symptômes de gravité modérée : la méquitazine (36 cas), la cétirizine (2 cas), et la lévocétirizine (1cas). Ces symptômes de gravité modérée étaient les suivants : QTc allongé, convulsions, hallucinations, confusion, dyskinésies prononcées, dysurie. Il n'y a eu aucun cas observé de gravité score PSS 3 ou 4, c'est à dire qu'aucun patient n'a présenté de symptômes menaçant le pronostic vital ou n'est décédé.

Un seul cas d'allongement de l'espace QT à l'ECG a été observé dans cette étude avec la méquitazine. Il s'agissait d'un enfant âgé de 2 ans et pesant 15kg, ayant reçu accidentellement 20mg de méquitazine (au lieu de 3,75mg normalement). Il avait également manifesté des hallucinations visuelles, un état d'agitation puis un ralentissement psychomoteur et une mydriase. La mesure de l'espace QT n'était pas précisée dans le dossier.

1.2.6 Prise en charge

En ce qui concerne la prise en charge des patients, 715 d'entre-eux ont consulté à l'hôpital (11,2% de tout l'échantillon) ou en cabinet de ville (n=13, 0,2%), 416 enfants ont été hospitalisés (6,5%), et les 5257 autres sont restés à domicile (82,1%). Dans 93 cas un ECG a été réalisé (1,4% soit 8,2% des enfants ayant consulté à l'hôpital ou ayant été hospitalisés) et 244 enfants ont reçu du charbon activé (3,8% soit 21,6% des enfants ayant consulté à l'hôpital ou ayant été hospitalisés).

1.2.7 Evolution clinique

Sur 6401 enfants exposés, 2111 enfants ont pu être classés en guérison grâce au suivi téléphonique (33% de tout l'échantillon). Aucun cas de décès ou de séquelles suite à l'intoxication n'a été recensé.

2. Etude de la relation dose-effet

2.1 Doses minimales avec effets

Tableau IX : Dose minimale avec effet et dose thérapeutique maximale par molécule

Molécule (6401)	Dose minimale avec effet observé (mg/kg)	Dose thérapeutique maximale recommandée (mg/kg)
Mequitazine (2459)	0,09	0,25 (à partir de 2 ans)
Desloratadine (1433)	0,1	0,14* (à partir de 6 mois)
Cetirizine(1057)	0,16	0,47* (à partir de 6 mois)
Loratadine (682)	0,3	0,4* (à partir de 2 ans)
Ebastine (341)	0,43	0,46 (à partir de 12 ans)
Levocetirizine (303)	0,12	0,17* (à partir de 6 mois)
Mizolastine(49)	0,39	0,23 (à partir de 12 ans)
Fexofenadine (44)	22,5	4,61* (à partir de 6 mois)
Rupatadine (19)	0,48	0,23 (à partir de 12 ans)
Bilastine (14)	0,87	0,46 (à partir de 12 ans)

*Données confirmées par la base de données POISINDEX

On observe que des effets cliniques sont rapportés à des doses thérapeutiques pour les molécules suivantes : la loratadine, la desloratadine, la cétirizine, la lévocétirizine, l'ébastine et la méquitazine. Pour la mizolastine, la rupatadine, la fexofenadine et la bilastine, des effets cliniques ne sont décrits qu'au-delà des doses thérapeutiques maximales recommandées.

On observe cependant que la grande majorité des enfants symptomatiques étaient en situation de surdosage, les DSI minimales étant supérieures aux doses thérapeutiques maximales recommandées dans presque 95% des cas (figure 4).

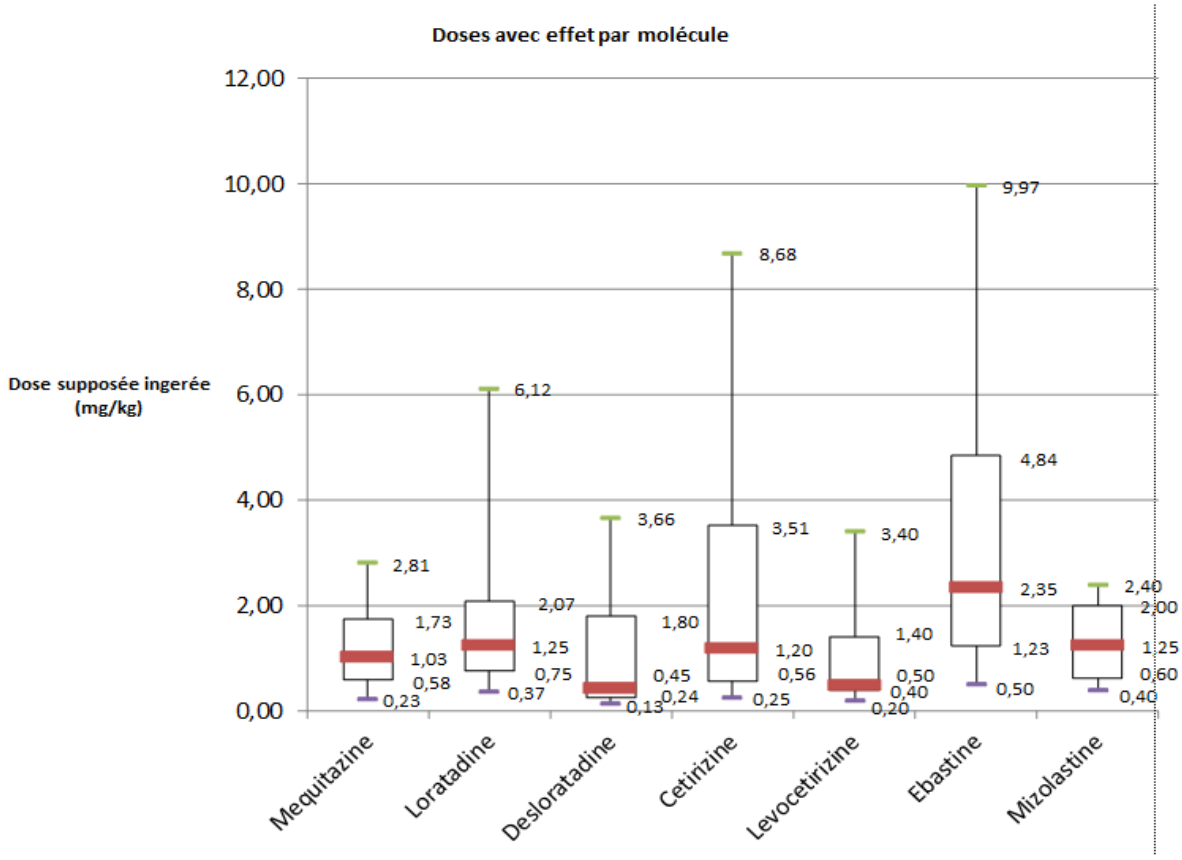

Figure 4 : Box plot des doses supposées ingérées avec effet (95ème percentile)

La fexofenadine, la rupatadine et la bilastine ne sont pas représentées en raison du faible effectif de patients symptomatiques.

2.2 Profil de tolérance

Les doses moyennes avec et sans effet ont été calculées et comparées pour chaque molécule. La DSI maximale sans symptômes et enfin le ratio de la DSI maximale sans symptôme sur la dose thérapeutique maximale ont également été évalués et sont présentés dans le tableau X. Les mêmes paramètres ont

également été calculés chez les patients pour lesquels un suivi téléphonique a été effectué et donc classés en guérison (tableau XI).

Tableau X: Profil de tolérance pour tout l'échantillon

n = 6401	PSS	DSI moyenne (mg/kg) +/- SD	p	DSI max sans symptôme	DSI max PSS 0 / Dose thérapeutique max
Méquitazine n=2459	0 (n=2095) 1 (n=328) 2 (n=36)	1,03 +/-0,83 1,25 +/-0,88	<0,0001	8,29	33,16
Desloratadine n=1433	0 (n=1358) 1 (n=75) 2 (n=0)	0,65+/-0,85 1,2+/-1,5	0,001	9,1	65,0
Cétirizine n=1057	0 (n=975) 1 (n=80) 2 (n=2)	1,76 +/- 2,01 2,5+/-2,8	0.01	12,5	26,6
Loratadine n=682	0 (n=627) 1 (n=55) 2 (n=0)	1,3+/-1,5 1,85+/-1,85	<0,001	11,5	28,8
Ebastine n=341	0 (n=319) 1 (n=22) 2 (n=0)	1,76+/-1,69 3,54+/-3,24	0,009	10	21,7
Lévocétirizine n=303	0 (n=279) 1 (n=23) 2 (n=1)	0,63+/-0,64 1,3 +-/2,2	0.09	4,2	24,7
Mizolastine n=49	0 (n=44) 1 (n=5) 2 (n=0)	1,05+/-1,41 1,35+/-0,89	0.4	9,12	39,7
Fexofénadine n=44	0 (n=42) 1 (n=2) 2 (n=0)	14,61 +/-11,88 27,62 +/- 7,23	0.06	73,17	15,9
Rupatadine n=19	0 (n=18) 1 (n=1) 2 (n=0)	2,11+/-2,27 NA	NA	9,09	39,5
Bilastine n=14	0 (n=12) 1 (n=2) 2 (n=0)	1,45 +/- 1,26 2,06+/-1,68	0.7	5,26	11,4

Tableau XI: Profil de tolérance chez les patients suivis et classés en guérison

n=2112	PSS	DSI moyenne (mg/kg) +/- SD	p	DSI max sans symptôme	DSI max PSS 0 / Dose thérapeutique max
Méquitazine n=982	0 (n=788)	1,15+/-0,85	0,0006	7,4	29,6
	1 (n=168)	1,38+/-0,94			
	2 (n=25)				
Desloratadine n=404	0 (n=381)	0,88 +/1,09	0.44	9,1	22,8
	1 (n=23)	1,26+/1,23			
	2 (n=0)				
Cétirizine n=305	0 (n=277)	2,09 +/-2,29	0.12	12,5	26,6
	1 (n=28)	2,93 +/-3,29			
	2 (n=0)				
Loratadine n=165	0 (n=143)	1,51 +/-1,66	0.06	11,5	28,8
	1 (n=22)	1,85 +/1,50			
	2 (n=0)				
Ebastine n=121	0 (n=109)	2,08+/-1,87	0,032	9,4	20,4
	1 (n=12)	4,38+/-3,51			
	2 (n=0)				
Lévocétirizine n=96	0 (n=86)	0,69+/-0,64	0.16	3,5	20,6
	1 (n=10)	1,16+/-1,04			
	2 (n=0)				
Mizolastine n=12	0 (n=11)	1,50+/-2,53	NA	9,1	39,6
	1 (n=1)	NA			
	2 (n=0)				
Fexofénadine n=14	0 (n=14)	19,75+/-18,28	NA	73,2	15,9
	1 (n=0)	NA			
	2 (n=0)				
Rupatadine n=9	0 (n=8)	3,39+/-2,86	NA	9,1	39,6
	1 (n=1)	NA			
	2 (n=0)				
Bilastine n=4	0 (n=4)	1,24+/-0,29	NA	1,6	3,5
	1 (n=0)	NA			
	2 (n=0)				

Dans l'ensemble de la population, il existe une différence significative entre les DSI avec et sans symptôme pour la méquitazine, la desloratadine, la cétirizine, la loratadine et l'ébastine. Ceci est confirmé pour la méquitazine et l'ébastine dans le groupe de patients classé en guérison.

Les DSI maximales sans symptôme sont entre 11 et 65 fois supérieures aux DSI maximales recommandées dans l'échantillon global. Dans le groupe de patients classés en guérison, les DSI maximales sans symptôme sont 3 à 40 fois supérieures aux DSI maximales recommandées selon les molécules.

2.3 Comparaison entre la méquitazine et les autres molécules

Si on compare la fréquence et la gravité des symptômes observés entre la méquitazine et l'ensemble des autres molécules, on observe qu'elle entraine significativement 2 fois plus de symptômes que les autres molécules, 2,2 fois plus de somnolence et presque 20 fois plus de symptômes d'intensité modérée (PSS2). La méquitazine a été responsable de 92% des cas de gravité modérée.

Tableau XII : Méquitazine versus les autres antiH1

	Méquitazine n=2459	Autres molécules n=3942	p	Odd Ratio
Avec effet (PSS 1 et 2)	364	268	$1,8\ 10^{-20}$	2,18 IC 95% (1,84;2,58)
PSS 2	36	3	$2,9\ 10^{-12}$	19,2 IC 95% (6,07;97,78)
Asthénie ou somnolence	186	137	$4,12\ 10^{-12}$	2,21 IC 95% (1,75;2,79)

DISCUSSION ET CONCLUSION

La gravité globale des expositions pédiatriques aux antihistaminiques de seconde génération dans cette étude est faible. En effet, seulement 9,9% des enfants étaient symptomatiques et les symptômes présentés étaient dans la grande majorité des cas des symptômes de gravité mineure (94% des enfants symptomatiques). Sept molécules sur dix n'ont pas entrainé de symptômes de gravité modérée (PSS 2) : la desloratadine, la loratadine, l'ébastine, la mizolastine, la fexofénadine, la rupatadine et la bilastine. Il n'a été observé aucun décès ni aucun symptôme de gravité sévère (PSS 3). Des effets ont été rapportés pour de faibles doses, inférieures aux doses thérapeutiques maximales recommandées mais il s'agissait très majoritairement de symptômes bénins. Le ratio de la DSI maximale sans symptôme sur la dose thérapeutique maximale recommandée est très élevé pour la grande majorité des molécules : des enfants ayant ingéré des doses allant, en fonction des molécules, de 3,5 à 40 fois la dose thérapeutique maximale recommandée sont restés asymptomatiques. Le profil de toxicité est donc très rassurant. Si on retire la méquitazine de l'étude, seuls 6,8% des enfants étaient symptomatiques et 0,08% des enfants (n=3) ont présenté des symptômes de gravité modérée. Le profil de sécurité des antihistaminiques de seconde génération en surdosage chez l'enfant apparaît comme très satisfaisant. Ceci a été confirmé dans plusieurs études d'efficacité et de tolérance réalisées chez des enfants, notamment pour la desloratadine, la rupatadine, l'ébastine, la loratadine la féxofénadine, la lévocétirizine (12,20). En revanche ces études n'ont pas été réalisées en situation de surdosage et uniquement sur de faibles échantillons de patients.

La méquitazine semble présenter un profil de sécurité moins favorable. Dans cette étude, elle a significativement entrainé plus de symptômes que les autres molécules : 15% des enfants étaient symptomatiques contre 6,8% en moyenne avec les autres molécules. C'est aussi avec cette molécule qu'a été constaté le plus de symptômes de gravité modérée (PSS 2). Elle a également entrainée significativement 2 fois plus de cas de sédation que les autres molécules. Cette observation concernant la méquitazine mène à revoir sa classification au sein des anti-histaminiques de seconde génération : son profil de toxicité s'apparente plus aux antiH1 de première génération.

Les principaux symptômes observés dans cette étude sont une sédation et des signes anticholinergiques. On retrouve donc en surdosage une toxicité qui rejoint celle des antiH1 de première génération avec :

- des effets centraux liés probablement à une augmentation du passage de la BHE en surdosage : un effet sédatif ou un syndrome paradoxal d'agitation chez le jeune enfant, déjà décrit avec les antiH1 de première génération;

- des signes principalement anticholinergiques probablement liés à une diminution de la spécificité pour les récepteurs H1 en cas de surdosage.

Ces effets, largement décrits avec les antiH1 de première génération à doses thérapeutiques, sont observés ici mais dans une moindre mesure et en situation de surdosage. Dans la littérature, quelques rares cas de surdosages sont décrits. Un enfant de 18 mois avait reçu 180mg de cétirizine soit 13,8mg/kg, dose ayant entrainé une agitation, une irritabilité puis une somnolence (21). Un autre enfant de 18 mois avait également absorbé 180mg de cétirizine. Des vomissements avaient été provoqués au bout de 75 minutes par un sirop d'IPECA mais l'enfant était resté agité pendant 12 heures. Son ECG à la 15ème heure était normal (22). Un enfant de 4 ans avait ingéré 60mg de cétirizine

soit 3,17mg/kg et malgré les vomissements provoqués 1h30 après l'ingestion, l'enfant avait présenté une somnolence pendant 6 heures. Son ECG était resté normal (23). Un surdosage de 300mg en loratadine chez un enfant de 6 ans avait entrainé une tachycardie à 150 battements par minute, l'hémodynamique était restée stable, il n'avait pas été observé d'allongement de l'espace QT (24). Aucun cas de surdosage n'a été décrit pour les autres molécules chez l'enfant.

En ce qui concerne la cardiotoxicité des antihistaminiques, l'astémizole et la terfénadine allongeaient l'espace QT, entraînaient des torsades de pointes et des arythmies du fait d'un allongement du potentiel d'action par inhibition des canaux potassiques HERG (25,26). Suite à ces événements indésirables graves de nombreuses recherches ont été menées sur la cardiotoxicité des antihistaminiques :

- En ce qui concerne les études pré-cliniques, il a été montré *in vitro* qu'à concentration élevée, les canaux potassiques sont bloqués par l'ébastine et la mizolastine et que la durée du potentiel d'action est augmentée par l'ébastine (27-30). En revanche la fexofénadine, la desloratadine et la cétirizine sont très peu inhibiteurs in vitro (31-35). D'autres études ont montré qu'*in vivo*, chez le cobaye, l'ébastine allonge l'espace QT à l'ECG de façon dose-dépendante si elle est administrée par voie veineuse mais pas par voie per os même avec un inhibiteur du cytochrome p450, ce dernier ralentissant l'élimination de l'antihistaminique donc augmentant son effet (36).
- Au cours des essais cliniques, il a été montré qu'à 10 fois la dose normale, l'ébastine modifiait l'ECG, sans arythmie par ailleurs (29). La cétirizine et la loratadine, même associées à de l'érythromicine (inhibiteur

du cytochrome p450), n'allongeaient pas le QT chez l'enfant (38). D'autres études n'ont pas retrouvé de cardiotoxicité chez l'enfant avec la lévocétirizine, la desloratadine, l'ébastine, la fexofénadine, la mizolastine (13, 20, 27, 33, 37, 39-48).

- Enfin, parmi les données épidémiologiques de pharmacovigilance, ont été notifiés des cas d'arythmies et de QT longs avec la fexofenadine, la loratadine et la cétirizine mais la plupart du temps en cas de facteurs prédisposant (comme un QT long congénital) et de façon exceptionnelle. Les effets indésirables cardiaques liés aux antiH1 concerneraient, selon les molécules, 2 à 9% de tous les EI déclarés pour les antiH1 (49).

Dans notre étude un cas d'allongement de l'espace QT a été rapporté mais uniquement avec la méquitazine, ce qui abaisse encore son profil de sécurité. Les autres antihistaminiques semblent vraisemblablement non cardiotoxiques en surdosage aigu chez l'enfant. Aucune arythmie cardiaque n'a été recensée.

Il faut cependant rappeler quelques biais dans cette étude. Un premier étant le biais de sélection; seuls les cas transmis aux CAPTV sont inclus, ceci n'est donc pas exactement représentatif de la population générale. Un deuxième étant le biais d'évaluation par le toxicologue qui a reçu l'appel. Par exemple, des données n'étaient pas retranscrites (poids, etc) ou étaient mal codée (erreur thérapeutique au lieu de défaut de perception du risque, etc). Un troisième était le biais d'attrition, tous les patients n'ayant pas bénéficié d'un suivi de leur état de santé, il y a donc peut-être eu une perte d'information à ce niveau. Ce biais est lié en partie au fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective, ce qui permet d'avoir plus de patients inclus, mais ce qui entraine une difficulté à récolter toutes les informations nécessaires. Une autre limitation de l'étude est lié au

fait que les doses ingérées ne sont que des doses « supposées » ingérées, évaluées au moment de l'appel par le toxicologue. Enfin certaines expositions aux molécules comme la rupatadine, la féxofénadine, la bilastine ou la mizolastine n'ont pas pu être bien documentées du fait d'un nombre moins important d'enfants exposés.

Cette étude se veut donc rassurante quant aux risques graves, et notamment cardiaques, encourus en cas de surdosage aux antihistaminiques de seconde génération chez l'enfant de moins de quinze ans. En dehors d'une ingestion volontaire massive, ou de prise de méquitazine, ou de facteurs cardiovasculaires prédisposant comme un QT long congénital, les effets présents dans environ 10% des cas de surdosages accidentels ne nécessitent pas de prise en charge hospitalière. En cas d'ingestion accidentelle de desloratadine, loratadine, cétirizine, lévocétirizine, fexofénadine, ébastine, bilastine, mizolastine et rupatadine et en l'absence de facteurs cardiovasculaires, les enfants peuvent être surveillés au domicile par l'entourage. Nous pouvons également recommander aux cliniciens des Centres antipoison de réaliser un suivi téléphonique au domicile si la dose supposée ingérée est supérieure à la dose moyenne avec effet.

Il est cependant intéressant de se sensibiliser en tant que médecin généraliste, malgré l'apparente innocuité des antihistaminiques de seconde génération, à la prudence au moment de prescrire. Inviter les parents à mettre hors de portée ces médicaments semble être de bon conseil. Prescrire de la façon la plus compréhensible possible aiderait probablement à diminuer le nombre d'erreurs thérapeutiques. Pour mémoire, il y avait eu 10 cas rapportés de surdosage à la méquitazine en 2006 du fait d'un changement du dispositif d'administration par

le laboratoire (50). Le rôle d'explication aux parents est partagé avec les pharmaciens. Les accidents domestiques chez l'enfant de 1 à 14 ans sont la première cause de décès (51).

BIBLIOGRAPHIE

1. Association Asthme & Allergies. (page consultée le 11/09/2017). Journée Française de l'Allergie, (en ligne). http://asthme-allergies.org/actions/journee-francaise-de-lallergie/

2. El Yamani M. Asthme, (page consultée le 11/09/2017) Allergies et maladies respiratoires, (en ligne). http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/af-sset.pdf

3. ANSM. (page consultée le 11/09/2017). Analyse des ventes de médicaments en France en 2012, (en ligne). http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/796352eff0e9119cca0ea5bbd898353a.pdf

4. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(6):1139-1150.

5. Monsieur L. (page consultée le 11/09/20017) Les antihistaminiques H1, (en ligne). http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap10-antihistaminiquesH1_2005.pdf.

6. M. Dumoulin, K. Martin, K. Titier, M. Molimard, N. Moore. Cardiotoxicity of second generation antihistamines. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006; 46(4):392–401.

7. Allain P. Histamine, agonistes, antagonistes. In: Les médicaments. Pharmacologie, 1ère éd. Paris: ESTEM; 1996 : 108-112.

8. Kevin MJ. Advanced Life Support Group: Structured approach to emergency paediatrics. In: Advanced Paediatric Life Support, The practical approach. 5. Oxford: Blackwell Publishing. 2011: 14-18.

9. Luscombe MD, Owens BD, Burke D. Weight estimation in paediatrics: a comparison of the APLS formula and the formula 'Weight=3(age)+7'. Emerg Med J. 2011 Jul; 28(7):590-593.

10. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1998; 36(3): 205-213.

11. I. Blanc-Brisset, E. Puskarczyk. (page consultée le 08/11/2017) Synthèse des attentes fonctionnelles du futur système d'information des CAPTV et de la toxicovigilance, (en ligne). http://www.centres-antipoison.net/org/systeme_information/Synthese_des_attentes_fonctionnelles_SITOX.pdf

12. Prenner B., Ballona R., Bueso A., Cardona R.,Kim K., Larsen L., Lutsky B., Lorber R.. Safety of Desloratadine Syrup in Children Six Months to Younger Than 2 Years of Age: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. Pediatric asthma, Allergy & immunology 2006; 19[2]:91–99.

13. Melvyn Bloom, Heribert Staudinger and Jerry Herron. Safety of desloratadine syrup in children. Current medical research and opinion 2004; 20(12):1959–1965.

14. Potter et al. Rupatadine is effective and safe in the treatment of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) in pediatric patients (2-11 years old). Clinical and Translational Allergy 2014; 4(Suppl 1):O10.

15. F. Estelle R. Simons, Wade T. A. Watson, and Keith J. Simons. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ebastine in children. Pediatric pharmacology and therapeutics. 1993; 122:641-646.

16. Boner AL, Miglioranzi P, Richelli C, et al. Efficacy and safety of loratadine suspension in the treatment of children with allergic rhinitis. Allergy 1989; 44:437-41.

17. P. Anuradha, Rituparna Maiti, J. Jyothirmai, Omer Mujeebuddin, and M. Anuradha . Loratadine versus levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: A comparative study of efficacy and safety. Indian J Pharmacol. 2010 Feb; 42(1):12–16.

18. Luis M. Salmun, Jerry M. Herron, Christopher Banfield, Desmond Padhi, Richard Lorber, I and Melton B.. The Pharmacokinetics, Electrocardiographic Effects, and Tolerability of Loratadine Syrup in Children Aged 2 to 5 Years . Clinical Therapeutics 2000; 22(5):613-621.

19. Henry Milgrom, Barbara Kittner, Robert Lanier, and Frank C. Hampel,. Safety and tolerability of fexofenadine for the treatment of allergic rhinitis in children 2 to 5 years old. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 99:358–363.

20. Jacques de Blic, Ulrich Wahn, Eric Billard, Roger Alt and Marie-Christine Pujazon . Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16:267–275.

21. Davies BH, Mullins J, Couch HA. Prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis : a comparaison of cetirizine (Zirtek) and terfenadine (Triludan). Clin trials J 1989; 26:100-107.

22. Ridout SM, Tariq SM. Cetirizine overdose in a young child. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:860-861.

23.Hansen JJ, Feilberg Jorgensen. Accidental cetirizine poisoning in a four year old boy. Ugeskr Laeger 1998; 160(41):5946-5947.

24. Cobb DB. Et al. High-dose loratadine exposure in a six-year-old-child. Veterinary&Human Toxicology 2001; 43:163-164.

25. Sanguinetti MC. Na1-activated and ATP-sensitive K channels in the heart. Prog Clin Biol Res 1990; 334:85–109.

26. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. JAMA 1993; 269(12):1532–1536.

27. Yap YG, Camm AJ. The current cardiac safety situation with antihistamines. Clin Exp Allergy 1999; 29(Suppl 1):15–24.

28. Taglialatela M, Pannaccione A, Castaldo P, Giorgio G, Annunziato L. Inhibition of HERG1 K(+) channels by the novel second-generation anti-histamine mizolastine. Br J Pharmacol 2000; 131(6):1081–1088.

29. Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, Gillen M, Roberts DJ, Morganroth J. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. Clin Exp Allergy 1999; 29(Suppl 3):200–205.

30. Ohtani H, Hanada E, Hirota M, Sato H, Kotaki H, Sawada Y, et al. Inhibitory effects of the antihistamines epinastine, terfenadine, and ebastine on potassium currents in rat ventricular myocytes. J Pharm Pharmacol 1999; 51(9):1059–1063.

31. Meeves SG, Appajosyula S. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: a unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment. J Allergy Clin Immunol 2003; 112(4 Suppl):69–77.

32. Kreutner W, Hey JA, Chiu P, Barnett A. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. Arzneimittelforschung 2000; 50(5):441–448.

33. Berger WE. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. Drug Saf 2005; 28(12):1101–1118.

34. Carmeliet E. Effects of cetirizine on the delayed K+ currents in cardiac cells: comparison with terfenadine. Br J Pharmacol 1998; 124(4):663–668.

35. Yap YG, Camm AJ. Potential cardiac toxicity of H1-antihistamines. Clin Allergy Immunol 2002; 17:389-419.

36. Hey JA, del Prado M, Kreutner W, Egan RW. Cardiotoxic and drug interaction profile of the second generation antihistamines ebastine and terfenadine in an experimental animal model of torsade de pointes. Arzneimittelforschung 1996; 46(2):159–163.

37. Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine : a review. Allergy 2001; 56:7-13.

38. Delgado LF, Pferferman A, Sole D, Naspitz CK. Evaluation of the potential cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizole, loratadine, and cetirizine in atopic children. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80:333–337.

39. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of

seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the environmental exposure unit (EEU). Int J Clin Pract 2004; 58(2):109–118.

40. Leynadier F, Mees K, Arendt C, Pinelli ME. Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. Acta Otorhinolaryngol Belg 2001; 55(4): 305–312.

41. Potter PC. Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95(2):175–180.

42. Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. Drug Saf 2001; 24(2):119–147.

43. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2003; 48(4):535–541.

44. Noveck RJ, Preston RA, & Swan SK. Pharmacokinetics and safety of ebastine in healthy subjects and patients with renal impairment. Clin Pharmacokinet 2007; 46(6) :525-534.

45. Huang MY, Argenti D, Wilson J, Garcia J, Heald D. Pharmacokinetics and electrocardiographic effect of ebastine in young versus elderly healthy subjects. Am J Ther 1998; 5(3):153–158.

46. Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. Clin Pharmacol Ther 1998; 64(6):612–621.

47. Chaufour S, Caplain H, Lilienthal N, L'Heritier C, Deschamps C, Dubruc C, et al. Study of cardiac repolarization in healthy volunteers performed with mizolastine, a new H1-receptor antagonist. Br J Clin Pharmacol 1999; 47(5):515–520.

48. Delauche-Cavallier MC, Chaufour S, Guerault E, Lacroux A, Murrieta M, Wajman A. QT interval monitoring during clinical studies with mizolastine, a new H1 antihistamine. Clin Exp Allergy 1999; 29(Suppl 3):206–211.

49. Moore N, Noblet C, Kreft-Jais C, Lagier G, Ollagnier M, Imbs JL. French pharmacovigilance database system: examples of utilisation. Therapie 1995; 50(6):557–562.

50. Retrait de lots de Primalan® - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (en ligne). http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-de-lots-de-Primalan-R.

51. InVS. (page consultée le 11/09/2017) Mortalité par accident de la vie courante chez les enfants de moins de 15 ans, MAC-15 (en ligne). http://

invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2012/Mortalite-par-accident-de-la-vie-courante-chez-les-enfants-de-moins-de-15-ans-MAC-15.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du nombre de cas d'expositions aux antihistaminiques par rapport au nombre de cas reçus par les CAPTV, tous agents confondus……..7

Figure 2 : Nombre de cas par molécule et par année……8

Figure 3 : Age moyen en fonction de la circonstance d'exposition……..9

Figure 4 : Box plot des doses supposées ingérées avec effet (95ème percentile) ……..18

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des cas selon le sexe et par molécule 6

Tableau II : DSI selon les molécules tous PSS confondus 10

Tableau III : Répartition des symptômes neurologiques observés.....11

Tableau IV : Répartition des signes anticholinergiques observés.....12

Tableau V : Répartition des symptômes digestifs observés.....13

Tableau VI et VII : Répartition des signes cardiovasculaires et divers observés.....14

Tableau VIII :Répartition des cas symptomatiques ou non par molécule.....15

Tableau IX : Dose minimale avec effet et dose thérapeutique maximale par molécule.....17

Tableau X : Profil de tolérance pour tout l'échantillon.....19

Tableau XI : Profil de tolérance chez les patients suivis et classés en guérison.....20

Tableau XII : Méquitazine versus les autres antiH1.....21

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION **1**

MÉTHODES **3**

RÉSULTATS **6**

1. Description générale **6**

1.1 Caractéristiques de la population de l'étude 6
1.2 Caractéristiques des expositions 7
1.2.1 Nombre de cas par molécule 7
1.2.2 Circonstances d'exposition 8
1.2.3 Dose supposée ingérée 9
1.2.4 Symptômes 10
1.2.5 Gravité 15
1.2.6 Prise en charge 16
1.2.7 Evolution clinique 17

2. Etude de la relation dose-effet **17**

2.1 Doses minimales avec effets 17
2.2 Profil de tolérance 18
2.3 Comparaison entre la méquitazine et les autres molécules 21

DISCUSSION ET CONCLUSION **22**

BIBLIOGRAPHIE **28**

LISTE DES FIGURES **33**

LISTE DES TABLEAUX **34**

TABLE DES MATIÈRES **35**

VERDU Eva

Antihistaminiques H1 de 2ème génération : étude des surdosages pédiatriques.

RÉSUMÉ

Introduction : La prévalence de l'allergie est forte et devrait atteindre la moitié de la population mondiale en 2050. Les antihistaminiques sont donc beaucoup prescrits. La toxicité des antihistaminiques de seconde génération en surdosage chez l'enfant est mal connue. Sujets et Méthodes : Les monoexpositions chez les enfants de moins de quinze ans à la méquitazine, la desloratadine, la loratadine, la cétirizine, la lévocétirizine, la fexofénadine, l'ébastine, la bilastine, la mizolastine et la rupatadine ont été analysées entre 2001 et 2012 à l'aide des données recueillies par les Centres Antipoison et de Toxicovigilance français. Résultats : sur 6401 cas, seuls 9,3% ont présenté des symptômes bénins et 0,6% des symptômes modérés dont 92% étaient liés à la méquitazine. Aucun symptômes sévère ni de décès n'a été relevé. La méquitazine a entrainé le seul cas d'allongement du QT à l'ECG sans arythmie consécutive. Elle a entrainé 19 fois plus de symptômes modérés que les autres antihistaminiques (IC 95% 6,07;97,78). Conclusion : le profil de toxicité des antihistaminiques est très rassurant hormis pour la méquitazine.

Mots-clés : antihistaminique, toxicité, sécurité, surdosage, enfant

Second-generation H1-Antihistamines : Study of pediatric overdose.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of allergy is high and is expected to reach half of the world's population in 2050. Antihistamines are therefore widely prescribed. The toxicity of second-generation antihistamines in overdose is poorly understood especially for children. Subjects and methods: Monoexpositions in children less than 15 years of age to mequitazine, desloratadine, loratadine, cetirizine, levocetirizine, fexofenadine, ebastine, bilastine, mizolastine and rupatadine were analyzed between 2001 and and 2012 using data collected by the French Poison Control and Toxicovigilance Centers. Results: out of 6401 cases, only 9.3% had mild symptoms and 0.6% moderate symptoms, 92% of which were mequitazine related. No severe symptoms or deaths were noted. Mequitazine resulted in the only case of QT prolongation at the ECG without consecutive arrhythmia. It caused 19 times more moderate symptoms than other antihistamines (95% CI 6.07, 97.78). Conclusion: the toxicity profile of antihistamines is very reassuring except for mequitazine.

Keywords : antihistamine, toxicity, safety, overdose, children.

université angers UFR SANTÉ