

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>I. ALLERGIES ET ANTIHISTAMINIQUES.....</b>	<b>5</b>
I.1. Pathologies allergiques :.....	5
I.2. L'histamine :.....	9
I.2.1. Métabolisme de l'histamine :.....	9
I.2.2. Récepteurs et effets de l'histamine :.....	10
I.3. Les antihistaminiques : .....	12
I.3.1. Historique :.....	12
I.3.2. Antihistaminiques de deuxième génération :.....	14
I.3.3. Pharmacologie :.....	16
I.3.4. Mécanisme d'action et effets indésirables à dose thérapeutique: .....	20
<b>II. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>33</b>
<b>III. RESULTATS : .....</b>	<b>35</b>
III.1. Généralités : .....	35
III.1.1. Caractéristiques des patients et des circonstances d'expositions:.....	36
III.1.2. Caractéristiques de l'agent :.....	39
III.2. Intoxications chez l'enfant :.....	40
III.3. Intoxications chez l'adulte :.....	51
<b>IV. DISCUSSION :.....</b>	<b>58</b>
<b>V. CONCLUSION :.....</b>	<b>66</b>
<b>VI. Bibliographie :.....</b>	<b>67</b>

# FIGURES

Figure 1: Phase de sensibilisation lors du premier contact entre l'allergène et le système immunitaire .....	6
Figure 2: Phase de dégranulation après un deuxième contact entre l'allergène et le système immunitaire.....	7
Figure 3: Molécules co-libérées avec l'histamine lors de la phase de dégranulation. ....	8
Figure 4: Molécule d'histamine .....	9
Figure 5: Métabolisme de l'histamine. ....	10
Figure 6: Molécule de cétirizine.....	20
Figure 7: Molécule de lévocétirizine.....	23
Figure 8: Molécule de chlorhydrate de fexofénadine.....	24
Figure 9: Molécule de loratadine.....	26
Figure 10: Molécule de desloratadine.....	28
Figure 11: Molécule d'Ebastine.....	29
Figure 12: Molécule de Mizolastine.....	31
Figure 13: Répartition du nombre de cas par année (n=687). ....	35
Figure 14: Comparaison entre le nombre de mono-exposition aux antihistaminiques de deuxième génération et le nombre d'appels par année.....	36
Figure 15: Répartition du nombre de cas selon l'âge.....	37
Figure 16: Nombre de cas en fonction de la classe d'âge et de la circonstance d'intoxication: (n= 687). ....	38
Figure 17: Répartition du nombre de cas symptomatiques et asymptomatiques. ....	39
Figure 18: Répartition du nombre de cas par molécule.....	39
Figure 19: Répartition du nombre de cas selon la forme galénique (n=687).....	40
Figure 20: Répartition du nombre de cas en fonction de la DSi en mg/kg et de l'agent mis en cause chez l'enfant.....	41
Figure 21: Répartition du nombre de cas symptomatiques et asymptomatiques par molécule chez l'enfant.....	42
Figure 22: Poisoning Severity Score des expositions chez l'enfant. ....	46
Figure 23: Répartition de la gravité en fonction de l'âge (n=603). ....	47
Figure 24: Répartition du nombre de cas en fonction de la DSi en mg et de la molécule chez l'adulte (n=81). ....	51
Figure 25: Répartition du nombre de cas symptomatiques et asymptomatiques par molécule n=84.....	52
Figure 26: Représentation de la gravité des intoxications chez l'adulte (n=84). ....	55

# TABLEAUX

Tableau 1: Effets biologiques de l'histamine sur les récepteurs H1 .....	11
Tableau 2: Liste non exhaustive des antihistaminiques de première génération.....	13
Tableau 3: Liste exhaustive des antihistaminiques de deuxième génération .....	15
Tableau 4: Comparaison entre le nombre de mono-exposition aux antihistaminiques de deuxième génération et le nombre d'appels par année.....	35
Tableau 5: Symptômes présentés après une intoxication par cétirizine chez l'enfant (n=13).....	43
Tableau 6: Symptômes présentés après une intoxication par lévocetirizine chez l'enfant (n=3) .....	44
Tableau 7: Symptômes présentés après une intoxication par loratadine chez l'enfant (n=7). ....	44
Tableau 8: Symptômes présentés après une intoxication par desloratadine chez l'enfant (n=5). ....	45
Tableau 9: Symptômes présentés après une intoxication par ébastine chez l'enfant (n=4). ....	45
Tableau 10: DSi moyenne en mg/kg en fonction du PSS. ....	48
Tableau 11: DSi en mg/kg des doses moyennes sans effet, doses moyennes avec effet et doses maximales sans effet en fonction de l'agent.....	49
Tableau 12: Doses minimales avec effet.....	50
Tableau 13: Symptômes présentés après une intoxication par cétirizine chez l'adulte (n=4). ....	53
Tableau 14: Symptômes présentés après une intoxication par lévocetirizine chez l'adulte (n=1). ....	53
Tableau 15: Symptômes présentés après une intoxication par loratadine chez l'adulte (n=1). ....	54
Tableau 16: Symptômes présentés après une intoxication par desloratadine chez l'adulte (n=2). ....	54
Tableau 17 : Symptômes présentés après une intoxication par mizolastine chez l'adulte (n=1) .....	54
Tableau 18 : DSi moyenne en mg en fonction du PSS et de l'agent.....	56
Tableau 19 : DSi en mg des doses moyennes sans effet, doses moyennes avec effet et doses maximales sans effet en fonction de l'agent.....	57

# **INTRODUCTION**

L'Organisation Mondiale de la Santé considère l'allergie comme étant la quatrième maladie dans le monde après le cancer, les pathologies cardiovasculaires et le SIDA [1]. Les pathologies allergiques sont donc un réel problème de santé publique. La réponse thérapeutique classique au mécanisme allergique est la prescription d'antihistaminiques. Le développement des antihistaminiques à faible action sédatrice, dits de « seconde génération », a modifié la prise en charge des maladies allergiques. Ces derniers sont de nos jours largement prescrits chez l'enfant et chez l'adulte.

L'une des missions des Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) est d'assurer une réponse téléphonique à l'urgence, qui est une consultation toxicologique spécialisée par téléphone. Le grand public ou les professionnels de santé peuvent ainsi obtenir rapidement, lors d'un surdosage médicamenteux, aigu notamment, une évaluation de risque et des informations sur la conduite à tenir afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Malgré la large utilisation des antihistaminiques de seconde génération, aucune dose毒ique n'a été déterminée. Seules les doses thérapeutiques et les doses maximales conseillées à ne pas dépasser fournies par les laboratoires pharmaceutiques sont disponibles.

L'objectif de cette étude est de faire une mise au point sur la toxicité des antihistaminiques de 2<sup>ème</sup> génération dans un contexte de surdosage aigu, accidentel ou volontaire, et de proposer des recommandations sur la prise en charge des patients en fonction de la dose supposée ingérée (DSI).

# I. ALLERGIES ET ANTIHISTAMINIQUES

## I.1. Pathologies allergiques :

Dans un contexte de développement de l'immunologie, un pédiatre autrichien, Clemens von Pirquet, invente en 1906 le terme « allergie » du grec *allos*, autre, et *ergon*, réaction, pour nommer les réactions excessives d'un organisme soumis à l'introduction d'une substance étrangère. L'allergie est surtout fréquente chez l'enfant et le jeune adulte, mais toutes les tranches d'âge sont concernées, avec des variations selon les pays et l'âge [1]. La prévalence des maladies allergiques a considérablement augmenté dans les pays industrialisés au cours des 20-30 dernières années.

Les études épidémiologiques estiment la prévalence cumulée des maladies allergiques à 25-30 %. La prévalence de la dermatite atopique est évaluée à 15-20 %, l'asthme entre 7-10 %, la rhinite et la conjonctivite allergique autour de 15-20 % et les allergies alimentaires entre 2 % chez l'adulte et 5 % chez les enfants. En France, près de 2 000 décès sont enregistrés chaque année du fait d'un asthme, chez les enfants, les adolescents et les adultes de moins de 45 ans. Les pathologies allergiques sont donc un vrai problème de santé publique [1] [2] [3].

De manière générale, notre système immunitaire assure la distinction entre le soi et le non-soi : il est spécialisé dans la reconnaissance des corps étrangers comme les parasites, les bactéries ou encore les virus. Quand ceux-ci pénètrent l'organisme, le système immunitaire produit des molécules spécialisées, chargées de reconnaître l'intrus, puis de le détruire.

L'allergie est un dérèglement du système immunitaire, autrement dit c'est une réaction immunitaire inappropriée de l'organisme qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis d'une substance que l'on appelle allergène. L'allergène, tout à fait inoffensif pour certains, sera considéré comme dangereux par les personnes sensibilisées et provoquera la réaction allergique [1].

Le mécanisme se passe en deux temps, dans un premier temps il y a une reconnaissance de l'allergène par des cellules immunocompétentes, les macrophages et les lymphocytes notamment, c'est la phase de sensibilisation (Figure 1).

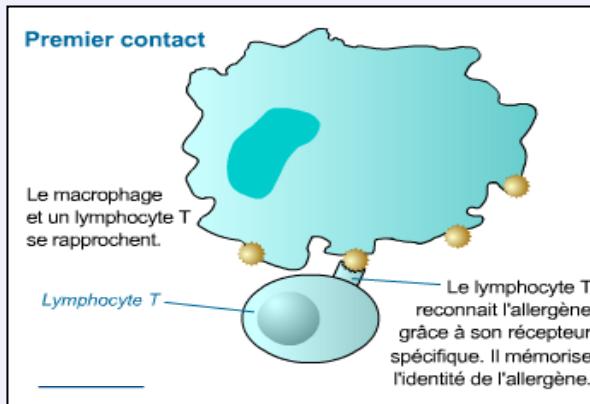


Figure 1: phase de sensibilisation lors du premier contact entre l'allergène et le système immunitaire.

Source : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/allergies>.

Après avoir capté l'allergène, le macrophage l'exprime à sa surface et le présente à un lymphocyte T, comme présenté dans la figure 1. Puis ce dernier transmet les informations concernant l'allergène au lymphocyte B. Les lymphocytes B produisent des immunoglobulines E (IgE) spécifiques de l'allergène qui iront se fixer sur les mastocytes. Les mastocytes sont des cellules immunitaires d'origine hématopoïétique dont la maturation s'achève dans les tissus périphériques. Ils participent à l'immunité innée et adaptative en tant que cellules sentinelles. Lors d'un deuxième contact avec l'allergène, ce dernier vient se fixer sur deux molécules d'IgE spécifiques sur les mastocytes, elles-mêmes liées depuis la première exposition. Ce complexe IgE-allergène active alors les récepteurs « Fc epsilon RI » (FcεRI) à la surface des mastocytes, entraînant une cascade d'évènements, appelée dégranulation comme le montre la Figure 2 [4].

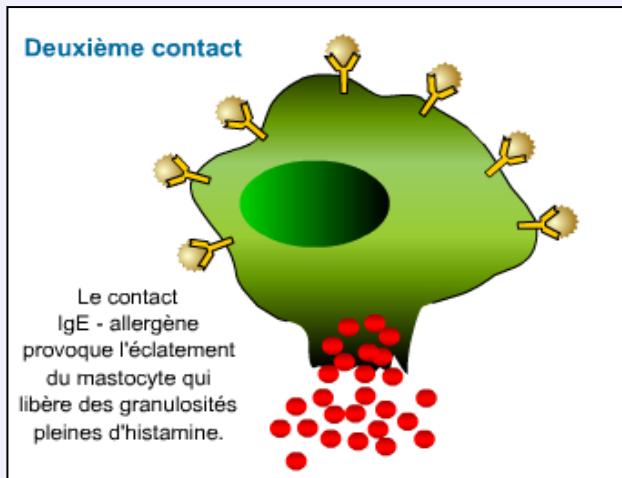


Figure 2: phase de dégranulation après un deuxième contact entre l'allergène et le système immunitaire.

Source : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/allergies>.

La dégranulation correspond à trois voies d'activation différentes. La première voie d'activation correspond à la méthylation de phospholipides membranaires conduisant à la formation de médiateurs tels que les prostaglandines. Elle correspond à une phase inflammatoire tardive et à l'auto-entretien de la réaction. La deuxième voie d'activation correspond à l'ouverture d'un canal chlore et à l'activation de la phospholipase C entraînant une augmentation importante du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire. Enfin la troisième voie correspond à l'activation de l'adénylycyclase, avec formation de protéine kinase active. Les voies d'activation deux et trois provoquent l'expulsion immédiate des médiateurs préformés vaso-actifs, pro-inflammatoires et nociceptifs, dont le principal représentant est l'histamine. La réaction allergique commence alors (Figure 3) [4].

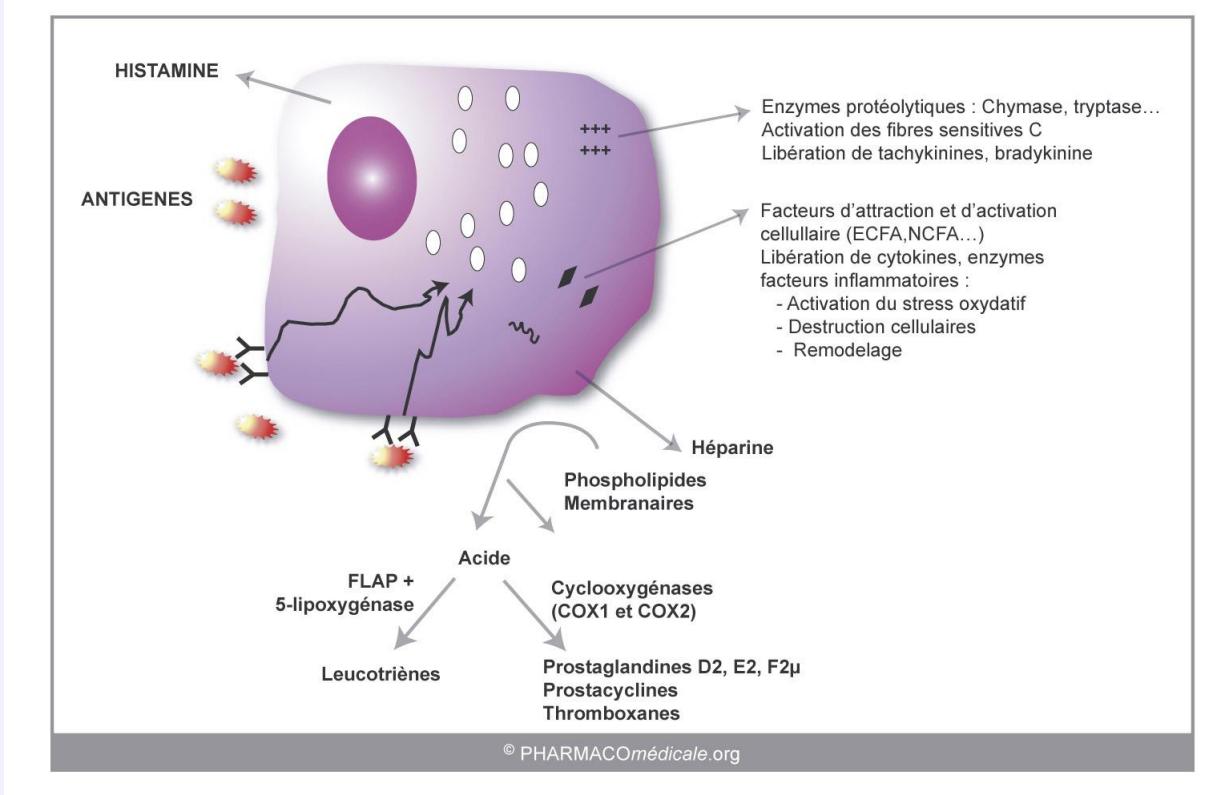


Figure 3: Molécules co-libérées avec l'histamine lors de la phase de dégranulation.

Source : [http://www.pharmacomedicale.org/Fiche\\_146.html](http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_146.html).

Ces manifestations du désordre immunitaire histamino-dépendants médiés par les IgE touchent notamment la muqueuse nasale (rhinite), les conjonctives (rhino-conjonctivite), la peau (urticaire) et les bronches (hyperréactivité et asthme).

Bien que parfois l'allergie puisse ne pas dépendre uniquement de la présence d'IgE, la réaction allergique est toujours d'ordre immunologique contrairement à ce qui se passe pour les « intolérances alimentaires » (liée généralement à un déficit enzymatique) qui miment cliniquement les réactions allergiques mais ne répondent pas à un mécanisme immuno-allergique proprement dit [5].

De même, la réaction allergique est à différencier de la « simple » histamino-libération qui peut être due notamment à de nombreux médicaments : opiacés, curares, ou encore produits radiologiques de contraste. Ce dernier phénomène survient en l'absence de sensibilisation préalable et n'a pas pour origine la production d'immunoglobulines spécifiques comme les IgE. L'histamino-libération non allergique peut aussi être déclenchée par des agents physiques par exemple une urticaire au froid ou au soleil.

Que ce soit pour une allergie vraie ou une histamino-libération, la symptomatologie pourra être prévenue ou traitée par des antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine [6].

## I.2. L'histamine :

L'histamine ou 2-(4-Imidazolyl)-éthylamine est un neurotransmetteur vaso-actif qui se lie à des récepteurs de membrane cellulaire de structures variables de type H1 à H4 et qui sont disséminés sur divers types de cellules (endothéliales, bordant les muqueuses, musculaires ou encore neuronales). Elle exerce ses effets dans le compartiment extracellulaire. Les effets dépendants de récepteurs de type H1 règlent notamment la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire, la constriction musculaire lisse et la stimulation nerveuse sensorielle. Il faut souligner que l'histamine ne représente qu'une partie des multiples médiateurs engagés dans l'inflammation allergique: il y a aussi les prostaglandines, les leucotriènes, les cytokines et chémokines diverses par exemple [7] [8].

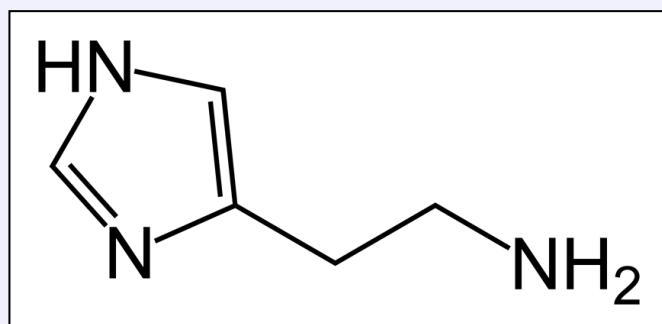


Figure 4: Molécule d'histamine

Source : <http://chemistry.about.com>

### I.2.1. Métabolisme de l'histamine :

L'histamine est un médiateur chimique formé par décarboxylation de la L-histidine dans une réaction catalysée par une enzyme, la L-histidine décarboxylase, comme cela est présenté dans la Figure 5. Dans les tissus, l'histamine est essentiellement stockée dans les granules des mastocytes, mais aussi dans les granulocytes basophiles circulants, ainsi

que dans les cellules entérochromaffines-like de l'estomac et certains neurones du cerveau.

Pour son élimination, environ 2 à 3 % de l'histamine est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Pour le reste les deux principales voies d'élimination de l'histamine sont d'une part la méthylation du groupement imidazole, catalysé par l'histamine N-methyltransférase. Et d'autre part la désamination oxydative du groupement amine primaire par la diamine oxydase [8].

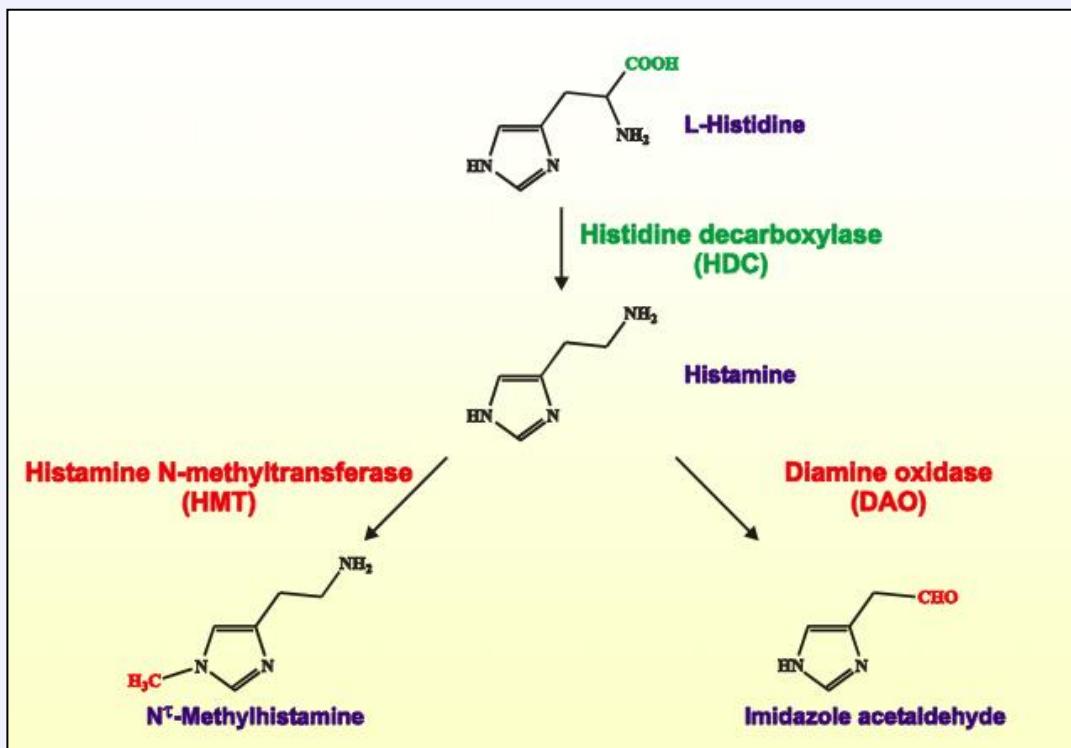


Figure 5: Métabolisme de l'histamine.

Source : <http://www.ehrs.org.uk/schwelberger.pdf>

### I.2.2. Récepteurs et effets de l'histamine :

Une fois libérée dans l'organisme, l'histamine diffuse très rapidement dans les tissus environnants. Elle apparaît dans le sang en 2 minutes et demie après la mise en contact avec l'allergène, un pic sanguin est observé à 5 minutes et revient à la normale en 30 minutes environ. Son mode d'action peut alors être comparé à celui d'un neuromédiateur: lors de sa diffusion, l'histamine se fixe sur des récepteurs spécifiques et la dépolarisation membranaire qui suit l'activation du complexe histamine-récepteur permet la transmission de l'information. Ces récepteurs sont des glycoprotéines

présentes dans les membranes cellulaires de différents organes. Ils ont été classés en 4 catégories, aux conséquences physiologiques bien différentes [9].

Il existe tout d'abord les récepteurs H1 dont la stimulation entraîne la contraction des fibres lisses, notamment bronchiques et digestives, par l'intermédiaire des protéines G qui activent la phospholipase C, conduisant à une augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire. On observe aussi une vasodilatation capillaire par libération de monoxyde d'azote. Cette vasodilatation est à l'origine de la rougeur du visage, de céphalées et tend à abaisser la pression artérielle. En cas de choc anaphylactique, il y a une libération massive d'histamine, à l'origine d'un collapsus par piégeage du sang dans des vaisseaux dilatés. L'augmentation de la perméabilité capillaire, responsable de la réaction œdémateuse, provient de l'ouverture des sphincters pré-capillaires et de la dilatation capillaire. Enfin, au niveau central, on observe une augmentation de la vigilance lors de la stimulation des récepteurs H1. C'est l'inhibition de cet effet stimulant par les antihistaminiques H1 qui traversent la barrière hémato-encéphalique qui explique leur effet sédatif [9].

Il existe aussi les récepteurs H2 dont la stimulation entraîne principalement une augmentation de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique qui peut être considérée comme le principal effet H2. Enfin les récepteurs H3 qui agissent au niveau du cerveau et plus récemment découverts, les récepteurs H4 qui auraient un rôle dans les réactions immunitaires [9].

Nous pouvons résumer les effets biologiques de l'histamine sur les récepteurs H1 dans le tableau suivant. (Tableau 1)

Tissus	Effets biologiques
Poumon	Bronchoconstriction, oedème
Intestin	Contraction
Cœur	Inotrope positif
Artère	Vasodilatation, oedème
Système nerveux central	Stimulation
Muqueuses nasales	Vasodilatation, sécrétions
Peau	Vasodilatation, oedème, douleur

Tableau 1: Effets biologiques de l'histamine sur les récepteurs H1

## **I.3. Les antihistaminiques :**

Les antihistaminiques sont des médicaments qui permettent de réduire ou d'éliminer les effets de l'histamine, par action sur les récepteurs de l'histamine. Seuls les agents qui ont pour effet thérapeutique principal la modulation négative des récepteurs de l'histamine sont appelés antihistaminiques [9].

Dans l'usage général, le terme antihistaminique désigne uniquement les antagonistes des récepteurs H1, appelés antihistaminiques H1. Ils sont commercialisés depuis plus de soixante ans en France chez l'adulte et l'enfant dans le traitement de diverses manifestations d'origine allergique. Les antihistaminiques H1, en se fixant sur les récepteurs à l'histamine, inhibent d'une manière compétitive ses effets et plus particulièrement l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses. Ils ne s'opposent pas aux réactions antigène/anticorps décrites précédemment, ni à la libération d'histamine. Administrés par voie orale, ils sont généralement prescrits dans le cas d'une rhinite allergique légère ou de sinusite. Très efficaces, ils constituent, avec les corticoïdes, le principal traitement des allergies respiratoires. Utilisés également dans les allergies cutanées, ces médicaments diminuent rapidement la rougeur et le gonflement de la peau. On les classe souvent en deux générations en fonction de leur ancienneté et de leur propension à induire une sédation ou une cardiototoxicité [9] [10].

### **I.3.1. Historique :**

Après la commercialisation de la première molécule en 1942, la phenbenzamine, plus de 40 molécules antihistaminiques dites de « première génération » ont suivi. Nous pouvons dresser cette liste non exhaustive des molécules encore commercialisées à ce jour en France : (Tableau 2).

Familles	<b>1<sup>ère</sup> génération</b>
<b>Alkylamines</b>	Chlorphéniramine (Polaramine®)
<b>Pipérazinés</b>	Hydroxyzine (Atarax®)
<b>Pipéridinés</b>	Cyproheptadine (Périactine®)
<b>Ethanolamines</b>	Diphenhydramine (Actifed jour et nuit®, Nautamine®) Doxylamine (Donormyl®) Dimenhydrinate (Dramanine®, Nausicalm®)
<b>Phénothiazines</b>	Promethazine (Phenergan®) Alimemazine (Theralene®) Oxomemazine (Toplexil®) Mequitazine (Primalan®)

Tableau 2: Liste non exhaustive des antihistaminiques de première génération.

Bien que très efficaces en thérapeutique, ces molécules entraînent fréquemment une sédation, due à un important passage au travers de la barrière hémato-encéphalique, d'où leur nom « d'antihistaminiques sédatifs ». A cause de leur faible spécificité au niveau des récepteurs H1, elles entraînent également des effets anticholinergiques, alpha-adrénergiques, voir sérotoninergiques, qui peuvent provoquer agitation, myoclonies, hypersudation, sécheresse des muqueuses, mydriase, confusion, désorientation, tachycardie ou encore vasoconstriction [11].

Des cas de somnolence et de sédation sont largement décrits dans les essais cliniques et dans la littérature [12] [13] [14] [15]. Plusieurs études rapportent des cas d'intoxications volontaires ou involontaires à la chlorphéniramine notamment. Les patients ont présenté des états de sédation, de somnolence ainsi que des effets anticholinergiques et sérotoninergiques (agitation, confusion et hallucinations) [16].

### I.3.2. Antihistaminiques de deuxième génération :

En réponse aux nombreux effets secondaires de la première génération de molécules, dès le début des années 80 de nouvelles molécules font leur apparition. Leur nouveau profil pharmacologique permet de limiter fortement le passage de la barrière hémato-encéphalique, et d'avoir une meilleure affinité pour les récepteurs H1. On obtient donc une meilleure tolérance avec moins d'effets secondaires pour le patient [17].

La définition d'antihistaminique de deuxième génération a été établie par consensus : on définit comme AH1 de deuxième génération des molécules antihistaminiques apparues sur la marché après 1980 et qui présentent au moins une des propriétés suivantes : [10] [17].

- meilleure sélectivité pour les récepteurs H1 de l'histamine.
- absence de sédation.

Les premières molécules commercialisées sont la terfénadine et l'astémizole, en 1981. Peu après leur introduction, plusieurs cas d'allongement de l'espace QT, d'arythmies telles que des torsades de pointes ont été rapportés. Cet effet indésirable était lié à leur effet sur les canaux potassiques notamment, conduisant à un ralentissement de la vitesse de repolarisation par un allongement du potentiel d'action. Dans la plupart des cas rapportés, il s'agissait de surdosages volontaires ou d'augmentation de leur concentration sanguine par inhibition de leur métabolisme hépatique [18]. La cardiototoxicité de ces molécules et leur retrait du marché en 1999 a favorisé le développement de nouvelles molécules moins sédatives et à priori moins cardiotoxiques, dont voici la liste exhaustive : (Tableau 3) [11].

<b>Familles</b>	<b>2<sup>ème</sup> génération</b>
<b>Pipérazinés</b>	Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) Levocétirizine (Xyzall®)
<b>Pipéridinés</b>	Fexofénadine (Telfast®) Loratadine (Clarityne®) Desloratadine (Aerius®) Mizolastine (Mizollen®) Ebastine (Kestin®) Rupatadine (Wystamm®)
<b>Autres</b>	Bilastine (Inorial®, Bilaska®)

Tableau 3: Liste exhaustive des antihistaminiques de deuxième génération.

### I.3.3. Pharmacologie :

#### PHARMACOCINETIQUE :

	<b>ABSORPTION</b>	<b>DISTRIBUTION</b>	<b>METABOLISME</b>	<b>ELIMINATION</b>
<b>Cétirizine</b> [19] [20] [21] [22]	VO : Rapide et complète. Pic plasmatique atteint en 1 à 2 heures. Alimentation : pas d'effets.	Liaison à 90% aux protéines plasmatiques. Ne passe pas la BHE.	Hépatique : Très faible notamment par O-déalkylation.	Rénale : 60% en 24 heures. Fèces : 10% Demie vie : 7 à 9 h.
<b>Lévocetirizine</b> [23] [24]	VO : Rapide et complète. Alimentation : pas d'effets.	Liaisons à 95% aux protéines plasmatiques. Ne passe pas la BHE.	Hépatique : Faible moins de 14%. Via le CYP 3A4 et par oxydation aromatique, la N- et la O-désalkylation et la conjugaison à la taurine.	Rénale : 85% Fèces : 12% Demie vie : 7 à 9 h.
<b>Fexofénadine</b> [25] [26] [27]	VO : rapide Pic plasmatique : atteint en 1 à 3 heures. Alimentation : réduit l'absorption.	Liaison aux protéines plasmatiques 60 a 70%. Passe peu la BHE	Très faible. Seulement 5 % de la dose est métabolisée. Hépatique : 0.5 à 1.5 % par le CYP 3A4.	Fèces 80 % Rénale : 11% Demie vie 14 à 18 h.
<b>Loratadine</b> [28] [29]	VO : Rapide Pic plasmatique : 2 à 3 heures. Alimentation : Peu d'effets.	Liaison aux protéines plasmatiques : 90 % Ne passe pas la BHE	Hépatique : Important. Par le CYP 3A4 ou par le CYP 2D6 si présence d'inhibiteurs. Métabolite actif : la desloratadine.	Fèces et rénale : 80 %. (retrouvée sous forme de desloratadine) Demie vie : 12 à 15 h.
<b>Desloratadine</b> [30] [31] [32]	VO : Rapide Alimentation : Peu d'effets.	Liaison aux protéines plasmatiques : 75% Ne passe pas la BHE	Hépatique : Important notamment par hydroxylation via le CYP 3A4. Métabolisation en métabolite actif : 3-Hydroxydesloratadine	Rénale : 40% Fèces : 46% Demie vie : 19 à 40 h.
<b>Mizolastine</b> [33] [34] [35] [36]	VO : Rapide Pic plasmatique : 1 à 2 heures. Alimentation : Peu d'effets.	Liaison aux protéines plasmatiques : 98% Passe peu la BHE	Hépatique : Important notamment par glucurononconjugaion via le CYP 3A4. Aucun métabolite actif.	Fèces : 84 à 95 % Rénale : 0.5% Demie vie : 8 à 16 h.
<b>Ebastine</b> [37] [38] [39]	VO : Rapide Pic plasmatique 3 à 6 heures. Alimentation : Peu d'effets.	Liaison au protéines plasmatiques : 98%.	Hépatique : important Par CYP 3A4 Métabolite actif : Carebastine	Rénale : 40% Fèces : 10% Demie vie : 10 à 16 h.

## AFFINITE POUR LES RECEPTEURS H1 DE L'HISTAMINE : [123]

Chez l'être humain, l'affinité des antihistaminiques pour les récepteur H1 à l'histamine est variable d'une molécule à l'autre. Elle peut être déterminée *in vitro* par un test à la pyrilamine tritiée. En utilisant cette méthode, HENZ a montré que l'affinité de la desloratadine pour les récepteurs H1 dépasse celle de tous les autres antihistaminiques. La desloratadine est obtenue par hydrolyse de la loratadine. La suppression d'une petite chaîne de cette molécule lui confère cette forte affinité aux récepteurs H1 de l'histamine. Il est en effet montré que l'affinité des antihistaminiques aux récepteurs H1 dépend de leur capacité d'interagir avec la lysine, point d'ancrage spécifique de ces derniers.

MOLECULE	LIAISON RESIDUELLE DE LA PYRILAMINE TRITIEE (mmol/l)	AFFINITE POUR LES RECEPTEURS H1
Desloratadine	0,08 +/- 0,08	+++++
Mizolastine	22 +/- 5,9	++
Cétirizine	44,2 +/- 10	++
Loratadine	138 +/- 23	+
Fexofénadine	175 +/- 68	+
Ebastine	NR	NR
Lévocabézirizine	NR	NR

## POSOLOGIES :

	<b>ADULTES</b>	<b>ENFANTS</b>	<b>FORMES GALENIQUES</b>	<b>ADAPTATION PHYSIOLOGIQUE</b>
<b>Cétirizine</b> [40] [41] [42]	5 à 10 mg/jour Jusqu'à 20 mg/jour	Plus de 12 ans : 10 mg/jour De 6 à 12 ans : 10 mg en une à deux prises par jour. De 2 à 6 ans : 5 mg/jour en deux prises.	Comprimé pelliculé sécable Solution buvable	Insuffisance rénale : 5 mg/jour Insuffisance hépatique : 5 mg/jour
<b>Lévocabézat</b> [24]	5 mg/jour	Plus de 12 ans : 5 mg/jour De 6 à 12 ans : 5 mg/jour en deux prises. De 2 à 6 ans : 2.5 mg/ jour en deux prises.	Comprimé pelliculé	Insuffisance rénale : 2.5 mg/jour Insuffisance hépatique : Pas d'adaptation nécessaire.
<b>Fexofénadine</b> [25] [50]	120 à 180 mg/jour	Plus de 12 ans : 120 à 180 mg/jour De 2 à 12 ans : 30 mg/jour		Insuffisance rénale : 60 mg/jour Insuffisance hépatique : NR
<b>Loratadine</b> [43] [44]	10 mg/jour Jusqu'à 20 mg/jour	Plus de 12 ans : 10 mg/jour De 6 à 12 ans : 10 mg / jour De 2 à 6 ans : 5 mg/jour	Comprimé pelliculé Sirope avec bouchon de sécurité	Insuffisance rénale : 10 mg/jour Insuffisance hépatique : 10 mg/jour
<b>Desloratadine</b> [45] [46]	5 mg/jour	Plus de 12 ans : 5 mg/jour De 6 à 12 ans : 5 mg/jour 2 à 6 ans : 1.25mg/jour	Comprimé pelliculé Sirope avec bouchon de sécurité	Insuffisance rénale : 5 mg/jour Insuffisance hépatique : 5 mg/jour
<b>Mizolastine</b> [47] [48]	10 mg/jour	Plus de 12 ans : 10 mg/jour		NR
<b>Ebastine</b> [38] [49] [51]	10 mg/jour	Plus de 12 ans : 10 mg/jour De 6 à 12 ans : 5 à 10 mg/jour		Pas d'adaptations posologiques

## CONTRE-INDICATIONS :

	<b>CI : ABSOLUES</b>	<b>CI : RELATIVES</b>
<b>Cétirizine</b> [19] [20] [21] [22] [23]	Hypersensibilité à la cétirizine ou à la lévocétirizine.	Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère Absorption concomitante d'alcool
<b>Lévocétirizine</b> [23] [24]	Hypersensibilité à la cétirizine ou à la lévocétirizine.	Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère
<b>Fexofénadine</b> [25] [26] [27]	Hypersensibilité	Ingestion concomitante d'aluminium, de magnésium ou de nourriture.
<b>Loratadine</b> [28] [29]	Hypersensibilité	Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère
<b>Desloratadine</b> [45] [46]	Hypersensibilité à la desloratadine ou à la loratadine.	Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère
<b>Mizolastine</b> [47] [48]	Hypersensibilité	Enfant de moins de 12 ans Insuffisance hépatique sévère Traitement concomitant avec des antibiotiques types macrolides et imidazolés. Antécédent de trouble cardiaque : arythmie
<b>Ebastine</b> [31] [32] [33]	Hypersensibilité	Enfant de moins de 12 ans Insuffisance hépatique sévère Inhibiteurs enzymatiques du CYP 2J2, 4F12 et 3A4 Antécédent de trouble cardiaque : arythmie

### I.3.4. Mécanisme d'action et effets indésirables à dose thérapeutique:

#### CETIRIZINE

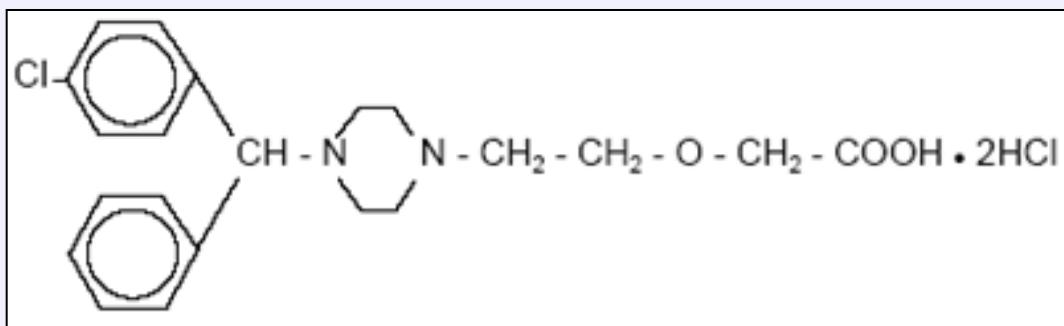


Figure 6: Molécule de cétirizine.

Source : <http://www.drugbank.ca/drugs>

#### Mécanisme d'action :

La cétirizine appartient à la famille des pipérazines, elle est un métabolite carboxylé de l'hydroxyzine (ATARAX®). La présence de ce groupement carboxylique conduit à un dérivé ionisé au pH physiologique, à caractère très polaire donc peu lipophile, ne franchissant que très peu la barrière hémato-encéphalique et n'ayant donc que peu d'effet sédatif [52] [53].

La cétirizine est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs H1 à l'histamine. Des expériences *in vivo* sur des modèles animaux ont démontré une faible affinité pour les récepteurs alpha-1-adrenergique, la dopamine (D2), la sérotonine (5HT2), les récepteurs muscarinique et les récepteurs à l'histamine H2 [52] [54].

#### Effets indésirables cardiovasculaires :

Selon des études précliniques, la cétirizine administrée aux doses posologiques n'entraîne pas l'inhibition des canaux HERG ou une modification significative de la durée du potentiel d'action. Mais elle semble modifier modérément les paramètres ECG du lapin [10].

Après administration de doses thérapeutiques, des cas d'hypertension, de palpitation, de tachycardie et d'insuffisance cardiaque ont été observés pour moins de 2 % des cas dans une étude incluant 3982 adultes et enfants de 12 ans et plus [55].

### **Effets indésirables neurologiques :**

Plusieurs essais cliniques et études rapportent les cas de toxicité neurologique aux doses thérapeutiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques versus placebo avec la cétirizine (n=2034) étaient une sensation de bouche sèche (24%), une somnolence (13,7 %) et une asthénie (5,9 %). Ces effets indésirables semblent être dose dépendant [55].

Une paralysie et des tremblements ont été observés dans moins de 2 % des cas dans une étude comprenant 3982 adultes et enfants de 12 ans et plus ou dans une autre séries de 659 patients de 6 à 11 ans [55].

Dans une étude menée pendant une semaine avec des enfants âgés de 6 à 11 mois, ceux qui ont reçu de la cétirizine étaient plus irritable et énervés que ceux qui ont reçu le placebo, aux doses thérapeutiques. Dans une étude de 18 mois avec des enfants de 12 mois et plus, des cas d'insomnie sont décrits dans 9 % des cas pour ceux qui ont reçu de la cétirizine et dans seulement 5.3 % des cas pour ceux qui ont reçu le placebo [55].

Plusieurs études corroborent et concluent que le phénomène de sédation n'est observé que pour des fortes doses, à partir de 20 mg par jour, avec une prise quotidienne sur plusieurs jours [56] [57].

Des cas de troubles extrapyramidaux ont été décrits : un garçon de 6 ans a présenté des dystonies après la prise de cétirizine à la dose de 5 mg/jour, pendant 3 jours. Les symptômes de déviation involontaire de la mâchoire du côté gauche et de l'incapacité à déglutir ont commencé dix heures après la prise du médicament. Après l'arrêt de la cétirizine les symptômes décrits se sont améliorés spontanément [58].

Une petite fille de 4 ans avec des antécédents familiaux de dystonie induite aux médicaments a développé des mouvements dystoniques après la prise de cétirizine à 5 mg/jour, pendant 18 jours. Les symptômes étaient des tics oculaires, et des mouvements anormaux de l'épaule. Huit semaines après la dernière dose de cétirizine, ces symptômes se sont résolus [58].

Une autre étude impliquant le traitement symptomatique de la rhinite allergique, démontre cependant une incidence légèrement plus élevée du phénomène de somnolence associée à la dose de 20 mg de cétirizine comparée à la dose de 10 mg. Cependant l'incidence de somnolence n'était pas statistiquement différente entre les groupes de traitement et le groupe placebo [59].

Malgré son effet antagoniste sélectif des récepteurs H1 périphériques et la relativement faible activité anticholinergique, des cas isolés de difficultés mictionnelles, de troubles de l'accommodation et de sécheresse de la bouche ont été rapportés [60].

### **Effets indésirables hépatiques :**

Des cas d'anomalies de la fonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques associées à une augmentation de la bilirubine ont été rapportés à des doses thérapeutiques. Ces anomalies étaient régressives à l'arrêt du traitement [60].

Un homme de 28 ans après un traitement pendant 2 ans par 10 mg/jour de cétirizine pour une rhinite allergique a développée une cholestase hépatique. Il n'avait aucun antécédent de maladie hépatobiliaire. Les résultats du laboratoire d'analyse ont montré une augmentation des transaminases (ALAT et ASAT) et des phosphatases alcalines. Le patient a développé une fatigue généralisée, une anorexie avec perte de poids de sept kilos. Une biopsie hépatique a montré une faible nécrose hépatique. La cétirizine a été arrêtée et de l'hydroxyzine à 50 mg 4 fois par jour a été prescrite contre les démangeaisons. Le patient s'est progressivement amélioré et après 10 semaines, les enzymes hépatiques s'étaient normalisées. La relation de cause à effet n'a cependant pas était clairement établie dans ce cas [61].

Un autre cas rapporte chez un homme de 23 ans une hépatite aiguë sévère après l'utilisation de cétirizine pour une dermatite atopique. Le patient avait pris 10 mg par jour de cétirizine pendant environ 9 mois avant l'admission. La cétirizine était la seule médication qu'il utilisait. Les résultats de laboratoire ont montré une augmentation des enzymes hépatiques, ALAT et ASAT. A J44 après arrêt, toutes les valeurs de laboratoire étaient normalisées [62].

## LEVOCETIRIZINE

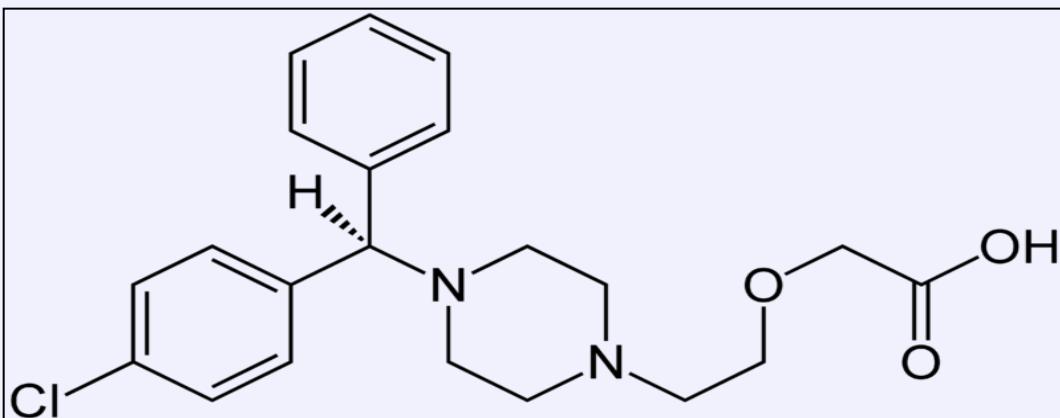


Figure 7: Molécule de lévocétirizine.

Source : <http://www.chemblink.com/products/130018-77-8.htm>

### Mécanisme d'action :

La cétirizine, antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine, est un racémique et possède deux énantiomères. La lévocétirizine ((R)-énantiomère) et la dextrocétirizine ((S)-énantiomère). La lévocétirizine fait donc elle aussi partie de la famille des pipérazinés [63] [64].

Des études in vitro et chez l'homme ont démontré que la lévocétirizine est l'énanthiomère le plus actif. L'activité de la lévocétirizine serait deux fois supérieure à celle de la cétirizine à dose équivalente [63] [65]. Dans une étude in vitro, la lévocétirizine a montré une affinité deux fois plus forte pour les récepteurs H1 que la cétirizine et dix fois plus forte que le S-énantiomère [63]. Cependant aucun avantage de la lévocétirizine par rapport à la cétirizine n'a été observé au niveau pharmacodynamique chez des sujets sains ou dans le traitement des rhinites allergiques [65].

### Effets indésirables cardiovasculaires :

La lévocétirizine étant un énantiomère de la cétirizine, les études sont souvent fondées sur la bonne connaissance de la cétirizine. Il y a donc moins d'études réalisées et on retrouve moins de cas rapportés. Les essais cliniques réalisés avec la lévocétirizine, administrée à des posologies comprises entre 5 et 10 mg/j chez des patients traités pour

rhinite allergique pendant 2 jours à 6 semaines, n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables cardiaques significatifs par rapport au placebo ; cela aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [10] [66].

### **Effets indésirables neurologiques :**

La lévocétirizine possède un groupement carboxylique à caractère très polaire donc peu lipophile, la molécule ne franchit donc que très peu la barrière hémato-encéphalique et a donc peu d'effet sédatif. Il n'y a pas de doses établies au dessus de laquelle la sédation est observée [10] [66]. D'après les essais cliniques réalisés sur 935 patients sains de 12 à 71 ans, à qui on a administré de la lévocétirizine à doses thérapeutiques, on retrouve des cas de somnolence (5,2%) et de céphalées (2,6%). Ces effets indésirables étaient d'intensité légère [67].

## **FEXOFENADINE**

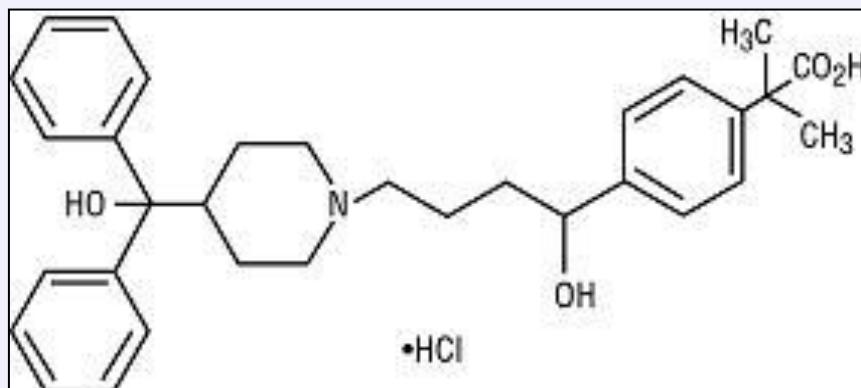


Figure 8: Molécule de chlorhydrate de fexofénadine.

Source : <http://www.drugs.com/pro/fexofenadine>.

### **Mécanisme d'action :**

La fexofénadine est un mélange racémique de deux isomères actifs. C'est le métabolite actif de la terfénadine et il est hautement spécifique des récepteurs H1. La fexofénadine n'a pas d'activité anticholinergique ou alpha-1-adrénergique. Des études de distribution

tissulaires radioactives indiquent que la fexofénadine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique [25].

### **Effets indésirables cardiovasculaires :**

Selon des études précliniques, la fexofénadine administrée aux doses thérapeutiques n'entraîne pas une inhibition des canaux HERG ou une modification significative de la durée du potentiel d'action. Et elle n'a aucun effet sur les canaux potassiques [10].

Un article rapporte cependant un allongement du QTc chez un homme de 67 ans (532 ms) qui a évolué en fibrillation ventriculaire le premier jour de traitement par fexofénadine (180 mg par jour). La défibrillation a été réalisée avec succès. Et à l'arrêt de la fexofénadine le QTc s'est normalisé. Une réintroduction de fexofénadine a alors été tentée et le QTc s'est à nouveau allongé. Bien que le mécanisme exact soit inconnu, l'étude conclut que la fexofénadine peut retarder la repolarisation, causant un allongement du QTc qui peut provoquer une arythmie ventriculaire chez des individus à risque [68].

### **Effets indésirables neurologiques :**

Des cas de somnolence ont été rapportés à hauteur de 1,3% dans une étude comportant 679 adultes sains traités aux doses thérapeutiques de fexofénadine, contre 0,9% pour le placebo. D'autres symptômes sont plus souvent décrits tels que les céphalées (13%) et des insomnies chez 12,6% des sujets [25]. Les effets de la fexofénadine pour des doses allant jusqu'à 240 mg par jour ont été étudiés sur la conduite et les performances psychomotrices. Les volontaires sains étaient traités pendant cinq jours à des doses allant de 60 mg deux fois par jour jusqu'à 240 mg par jour. Les résultats n'ont montré aucune différence significative par rapport au placebo [69] [70].

## LORATADINE

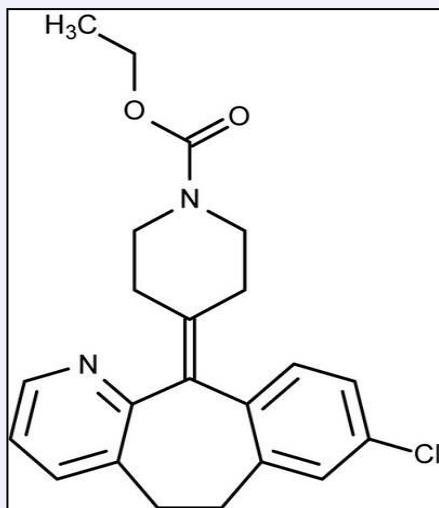


Figure 9: Molécule de loratadine.

Source : <http://www.drugs.com/pro/loratadine>

### Mécanisme d'action :

La loratadine est un antagoniste sélectif des récepteurs H1 de l'histamine. La molécule est issue d'un autre antihistaminique, l'azatadine. Elle diffère par la présence d'un ester carboxyéthyle, ce qui explique sa faible pénétration dans le système nerveux central. En effet la loratadine ne passe pas la barrière hémato encéphalique [71] [72] [73]. Des études animales et humaines ont montré que la loratadine empêche l'expression de plusieurs médiateurs allergiques différents incluant l'histamine, certains leucotriènes et certaines prostaglandines [74].

### Effets indésirables cardiovasculaires :

Selon des données expérimentales, la loratadine administrée aux doses thérapeutiques n'entraîne pas l'inhibition des canaux HERG ou une modification significative de la durée du potentiel d'action. La loratadine ne modifie pas les paramètres ECG du rat ou du cobaye [10].

Dans le cadre d'une utilisation thérapeutique, une étude rapporte le cas d'une femme de 43 ans qui a présenté un épisode de syncope après l'ingestion de 10 mg de loratadine. L'ECG a révélé une tachycardie ventriculaire (pouls à 250/min en moyenne). Elle a

rapidement été traitée avec un défibrillateur dans le service des urgences et a évolué favorablement. Les auteurs ont suggéré que la tachycardie ventriculaire était un épisode de torsade de pointe et que les antécédents familiaux de la patiente ont pu la prédisposer à développer de tels symptômes. Le frère jumeau de la patiente était en effet décédé soudainement 2 ans plus tôt d'un arrêt cardiaque [75].

### **Effets indésirables neurologiques :**

Les céphalées semblent être l'effet secondaire le plus généralement rapporté avec la loratadine en thérapeutique. Cependant, aucune différence significative n'a été démontrée versus placebo [28] [76]. Selon une série d'essais versus placebo, les effets secondaires (d'incidence supérieure à 2%) rapportés avec la loratadine sont semblables à ceux retrouvés avec le placebo. Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec la loratadine (n=1926) : céphalées (12%), somnolence (8%) et asthénie (4%) en comparaison avec le placebo (n=2545) : céphalées (11%), somnolence (6 %) et asthénie (3%) [28]. Lors d'une autre étude de deux semaines, l'incidence de la somnolence pour loratadine était de 7,3 %, celle-ci étant semblable au groupe de placebo 6,5% [77]. Enfin d'autres essais ont montré que l'incidence de la sédation est semblable à celle observée chez des patients prenant le placebo [78] [79].

## DESLORATADINE

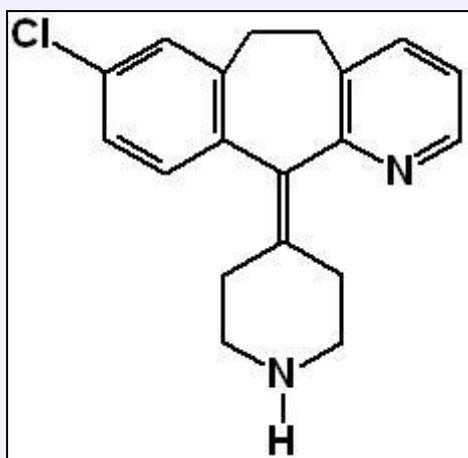


Figure 10: Molécule de desloratadine.

Source : <http://www.drugs.com/pro/desloratadine>.

### Mécanisme d'action :

La desloratadine, qui a une structure tricyclique, est un antagoniste sélectif des récepteurs H1 de l'histamine. Elle, aurait selon une étude, la plus haute affinité avec les récepteurs H1 dans la famille des antihistaminiques de seconde génération [80]. Il s'agit du métabolite actif de la loratadine. La desloratadine est un antihistaminique non-sédatif, bien que sa demi-vie d'élimination soit plus longue [81] [82] [83]. Les résultats d'une étude de distribution de la desloratadine chez le rat et le cobaye ont montré que la desloratadine ne traverse pas la barrière hémato encéphalique. De plus elle semble plus puissante que la loratadine sur l'antagonisme des récepteurs H1 de l'histamine [84].

### Effets indésirables cardiovasculaires :

Des données expérimentales montre que la desloratadine administrée aux doses thérapeutiques n'entraîne pas l'inhibition des canaux HERG ou une modification significative de la durée du potentiel d'action. La desloratadine ne modifie pas les paramètres ECG du rat ou du cobaye [10].

Des études récentes ont montré une très faible cardiototoxicité de la desloratadine à doses thérapeutiques [80] [85] [87].

### **Effets indésirables neurologiques :**

Lors des essais cliniques, la somnolence et la fatigue ont été rapportés pour 2,1% des patients (n=1655) qui ont reçu 5 mg de desloratadine quotidiennement. Ce taux était semblable aux taux rapportés avec le placebo (n=1652) [86]. L'état de sédation associé à la desloratadine était comparable avec celui du placebo dans une autre étude [30]. Dans des études d'escalade de dose, la somnolence a été rapportée avec la desloratadine aux doses de 10 mg et de 20 mg/jour. Il a été constaté, chez 3% des patients recevant 2,5 à 10 mg de desloratadine, un état de somnolence. En comparaison on retrouve plus de 6% dans le groupe recevant 20 mg [88].

D'autres effets indésirables ont été très rarement rapportés aux doses thérapeutiques depuis la commercialisation du produit en 2001: hallucinations, convulsions, tachycardies, palpitations ou encore myalgie [86] [89].

## **EBASTINE**

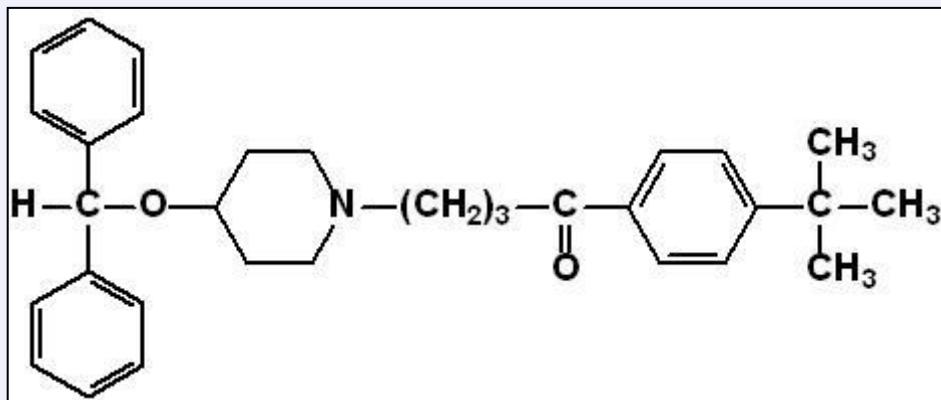


Figure 11: Molécule d'Ebastine.

Source : <http://www.drugs.com/pro/ebastine>.

### **Mécanisme d'action :**

L'ébastine et son métabolite actif, la carébastine, sont des antihistaminiques sélectifs agissant sur les récepteurs H1 de l'histamine [38] [90] [91]. La pénétration de l'ébastine dans le système nerveux central a été largement étudiée. L'ébastine étant rapidement métabolisée en carébastine, les études se sont donc portées sur ce métabolite. Plusieurs études indiquent, que la polarité plus forte de la carébastine par rapport à l'ébastine

diminue le passage de la barrière hémato-encéphalique [92] [93]. Des études in vitro ont montré que l'ébastine limite la sortie de plusieurs médiateurs allergiques incluant l'histamine, les leucotriènes et des prostaglandines [94].

### **Effets indésirables cardiovasculaires :**

Selon des données expérimentales, l'ébastine administrée en intraveineux au cobaye à des posologies d'une à quatre fois celles utilisées en thérapeutique, provoque une modification significative dose dépendante de l'ECG ainsi qu'un allongement de l'espace QT [10].

Les données cliniques sur l'homme indiquent que l'ébastine n'a aucune cardiotoxicité aux doses thérapeutiques. Et aucune modification du rythme cardiaque n'a été observée chez des patients volontaires avec 10 mg d'ébastine [95].

### **Effets indésirables neurologiques :**

Des données précliniques et cliniques indiquent que l'ébastine n'a aucun effet sédatif. Les effets indésirables les plus rencontrés chez les patients après l'administration d'ébastine ont été les céphalées et la somnolence, quoique ces effets n'étaient pas significativement différents du placebo [96] [97]. Une étude en double aveugle, randomisée, chez des volontaires sains ( $n=10$ ) avec une administration de 10, 20 et 30 mg par jour versus placebo, a démontré qu'il n'y avait aucune diminution des fonctions psychomotrices et cognitives [98]. Les autres effets indésirables très rarement rapportés sont une nervosité générale, tachycardie, palpitations, épistaxis ou encore vomissements [99].

## MIZOLASTINE

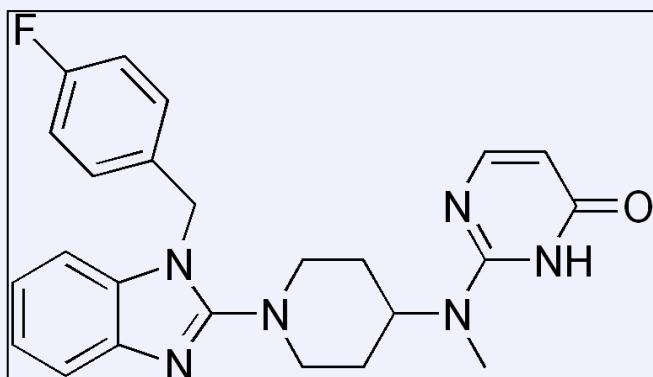


Figure 12: Molécule de Mizolastine

Source : <http://www.drugs.com/pro/mizolastine>.

### Mécanisme d'action :

La mizolastine est un dérivé du benzimidazole. C'est un antagoniste sélectif des récepteurs H1 périphériques de l'histamine [100]. La mizolastine a une affinité pour les récepteurs H1 de l'histamine supérieure à celle de la terfenadine, de la cétirizine ou encore de la loratadine. De plus, elle n'a aucune affinité pour les récepteurs H2 et les récepteurs H3 [101] [102].

La mizolastine est très peu lipophile et ne possède pas de partie diarylalkyamine sur sa chaîne latérale reflétant un faible volume de distribution, ce qui est un élément important du profil cardiotoxique [10].

### Effets indésirables cardiovasculaires :

Selon des données expérimentales, la mizolastine à des concentrations plus élevées que celles utilisées en thérapeutique est capable de bloquer les canaux HERG des cellules [10]. Dans une étude post-AMM réalisée sur 5408 sujets traités par mizolastine à 10 mg/j pendant 15 jours pour rhino-conjonctivite allergique saisonnière, il n'est pas fait mention de la survenue d'effets indésirables cardiaques. Aucun effet indésirable cardiaque notable n'a non plus été observé lors d'un essai clinique réalisé sur 2405 patients traités pendant deux à six mois par mizolastine à la posologie de 10 mg/j pour urticaire chronique [103]. Aucune modification jugée significative du QT n'a également été mise en évidence chez

211 sujets souffrant d'urticaire chronique, à qui on a administré 10 à 15 mg/j de la mizolastine pendant un an [104].

**Effets indésirables neurologiques :**

Pendant les essais cliniques, des doses thérapeutiques (10 mg) de mizolastine administrées à des patients n'ont pas causé de dépression du système nerveux central. Cependant à des doses de 20 mg et plus une diminution des fonctions psychomotrices et un état de sédation a été décrit.

Une étude de pharmacologie clinique a également été menée chez 91 patients sains et a montré que la mizolastine administrée à dose thérapeutique (10mg) par jour n'entraîne pas d'effets sédatifs [105].

## **II. MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective et observationnelle des cas humains de mono-exposition à un antihistaminique de seconde génération enregistrés dans la Base Nationale des Cas d'Intoxications (BNCI) et saisis grâce au logiciel SICAP du Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) du CHU d'Angers. Cette base contient les données des cas d'intoxication signalés au CAPTV d'Angers par le corps médical ou le grand public lors d'une demande d'avis toxicologique spécialisé. Les données sont complétées lors du suivi du patient jusqu'à évolution finale (guérison, séquelles ou décès). Cette base de données est autorisée par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL, accréditation n° 747735).

Pour cette étude ont été inclus les cas d'exposition volontaire ou accidentelle à un antihistaminique de seconde génération, sans co-ingestion d'autres médicaments ou toxiques et enregistrés entre le 01/01/2001 et le 31/12/2011 dans la base de données d'information du CAPTV d'Angers. Les expositions incluses sont celles aux molécules suivantes : la cétirizine, la lévocétirizine, l'ébastine, la fexofénadine, la desloratadine, la loratadine, et la mizolastine. Pour réaliser cette recherche, les mots clés utilisés pour identifier les cas dans la base de données du CAPTV d'Angers ont été : « cétirizine », « lévocétirizine », « ébastine », « fexofénadine », « desloratadine », « loratadine », « mizolastine », « zyrtec® », « virlix® », « xyzall® », « aerius® », « clarityne® », « kestin® », « kestinalyo® » et « mizollen® ». Ayant été retirées du marché en mai 2010, les expositions à l'oxatomide ne rentrent pas dans notre étude. De même la rupatadine et la bilastine ne rentreront pas dans notre étude car leur apparition sur le marché est très récente (respectivement en 2008 et 2010).

Les variables recueillies ont été la date d'exposition, le numéro de dossier CAP, le sexe, l'âge des patients et le poids des enfants, la circonstance d'exposition, le médicament en cause et la dose supposée ingérée. Les symptômes, la gravité globale, le lieu de traitement et l'évolution du patient ont également été recueillis.

La gravité a été évaluée selon le Poisoning Severity Score (PSS) [106]. Ce score toxicologique évalue rétrospectivement la gravité d'une intoxication selon les grades suivants: gravité nulle (PSS=0), faible (PSS=1), modérée (PSS=2), sévère (PSS=3) et décès (PSS=4). Le PSS global est basé sur le symptôme le plus sévère de l'intoxication. Ce score a

été validé pour différents toxiques fonctionnels ou lésionnels dans une étude prospective multicentrique [106].

Pour les dossiers d'exposition chez l'enfant pour lesquels le poids n'était pas renseigné, un calcul d'approximation du poids en fonction de l'âge avec la formule « Poids= (3 x âge) + 7 » a été réalisé. Cette formule est applicable pour les enfants de 1 à 15 ans. Cette formule est préférée à la formule SAPL : « Poids= (âge x 2) + 8 ». En effet plusieurs études indiquent que cette dernière sous-estime d'avantage le poids réel de l'enfant que la formule: « Poids= (3 x âge) + 7 ». Pour les enfants de 0 à 1 an, nous avons appliqué la formule suivante : « Poids= 3,5 kg + 20g/jour de vie » [108] [109].

La comparaison des valeurs quantitatives a été effectuée par le test de Mann et Whitney.

## **III. RESULTATS :**

### **III.1. Généralités :**

Au total, 687 cas ont été recensés par le CAPTV d'Angers sur la période d'étude. La répartition par année est présentée dans la figure suivante: (Figure 13)

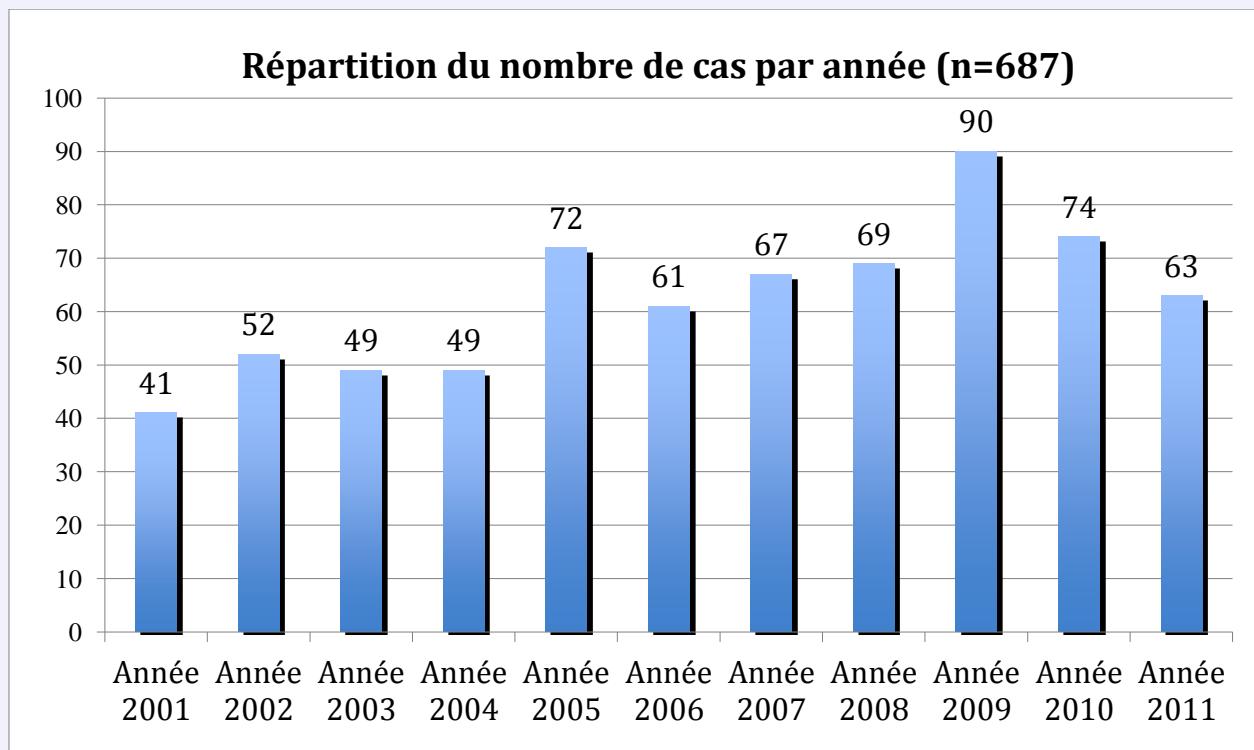


Figure 13: répartition du nombre de cas par année (n=687).

Une comparaison entre le nombre de cas de mono-exposition aux antihistaminiques de deuxième génération et le nombre d'appels recensés par le CAPTV d'Angers est présentée dans le tableau 4 et la figure 14.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Nb total d'appel au CAPTV	18061	18395	18279	20828	21914	23346	22651	24886	25883	26220	28870	249333
Nb cas antihistaminique H1	41	52	49	49	72	61	67	69	90	74	63	687

Tableau 4: Comparaison entre le nombre de mono-exposition aux antihistaminiques de deuxième génération et le nombre d'appels par année.

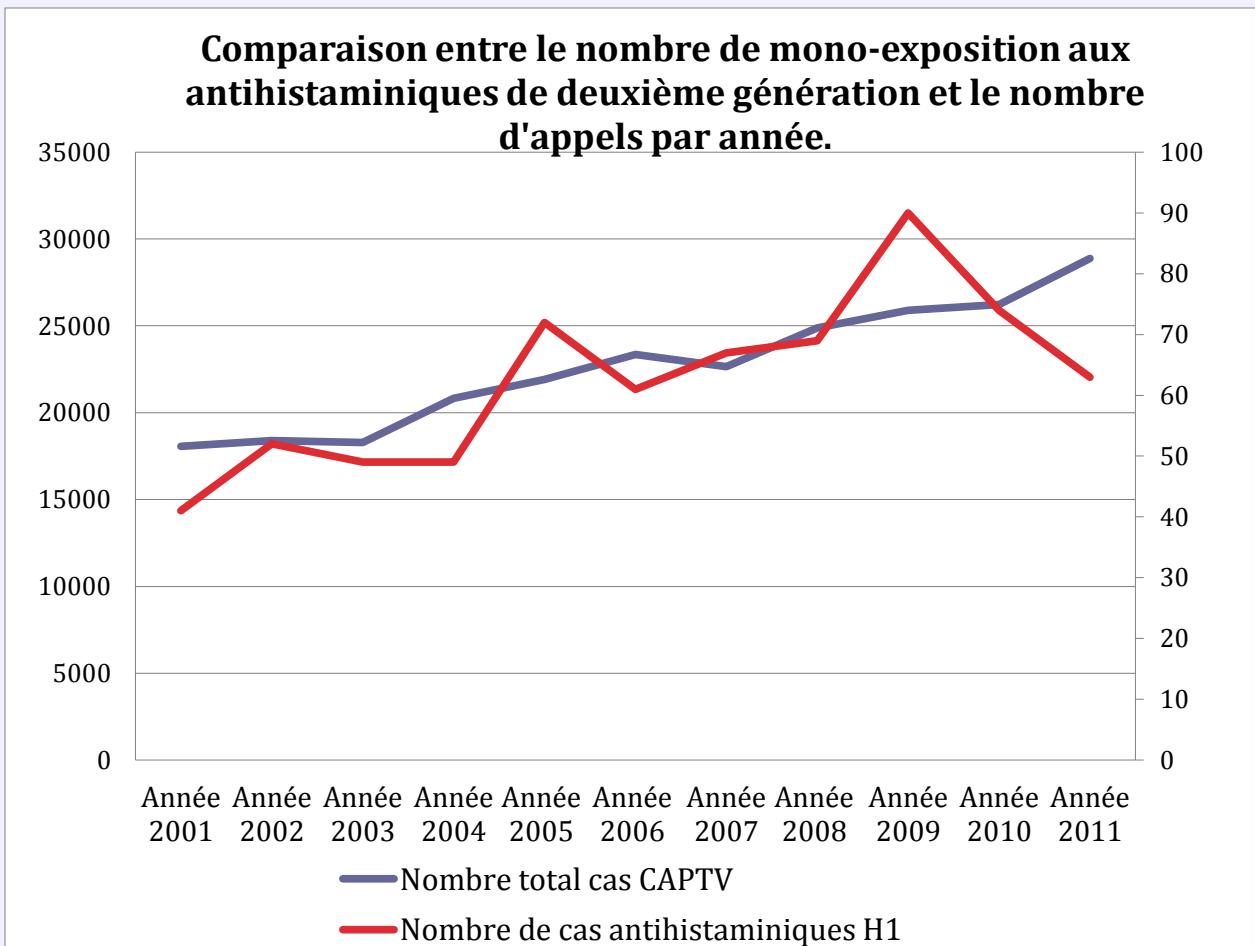


Figure 14 : Comparaison entre le nombre de mono-exposition aux antihistaminiques de deuxième génération et le nombre d'appels par année.

On observe une augmentation des cas à partir de 2005, qui suit la croissance du nombre d'appels au CAPTV d'Angers.

### III.1.1. Caractéristiques des patients et des circonstances d'expositions:

Le sexe des patients était connu dans la totalité des dossiers. La répartition était de 54% d'hommes et 46% de femmes, soit un sexe ratio H/F proche de 1.

L'âge des patients était également renseigné dans tous les dossiers. La répartition par classe d'âge a montré une large prédominance des expositions chez les jeunes enfants de 0 à 5 ans, avec un âge médian de 3,5 ans (figure 15).

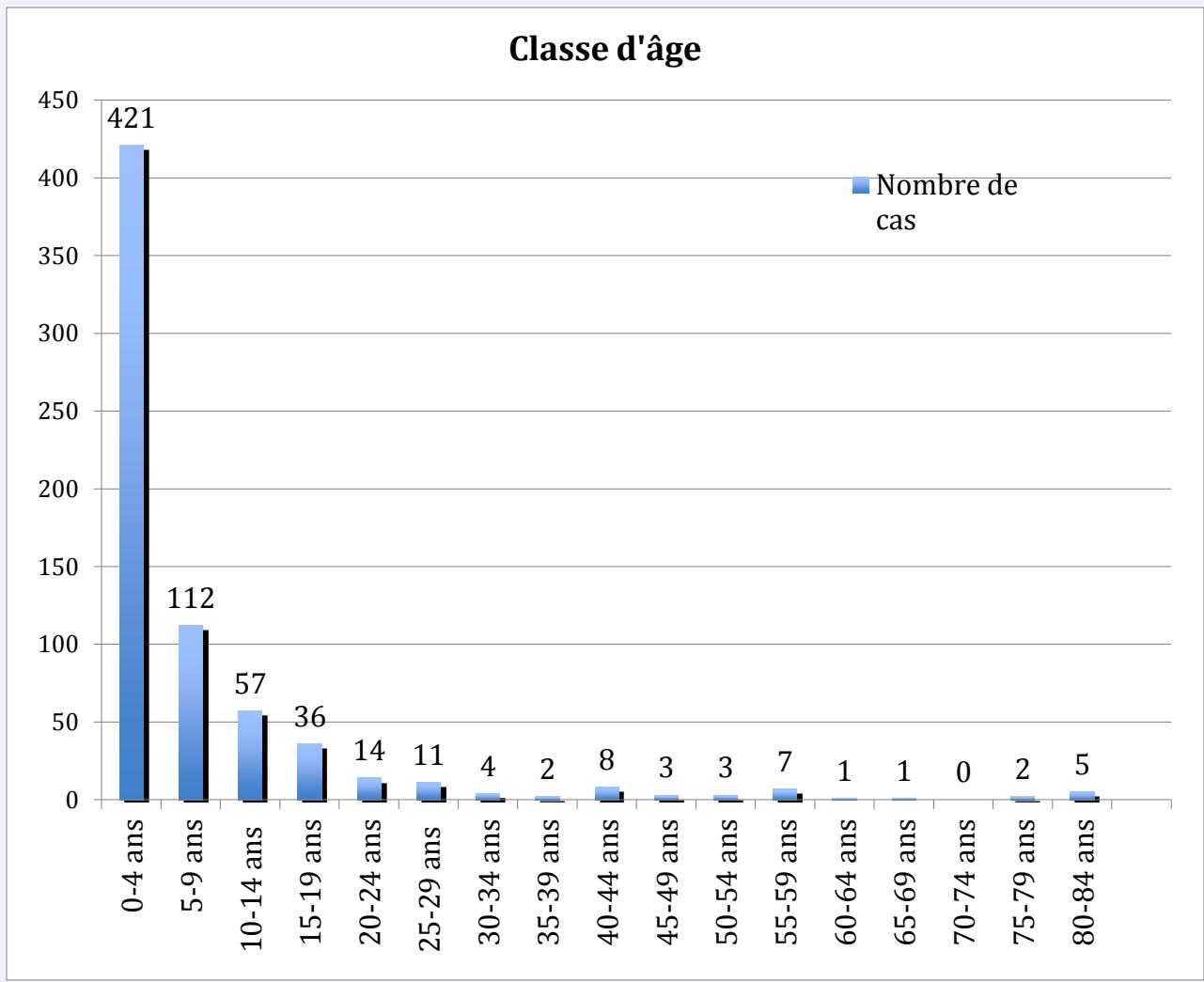
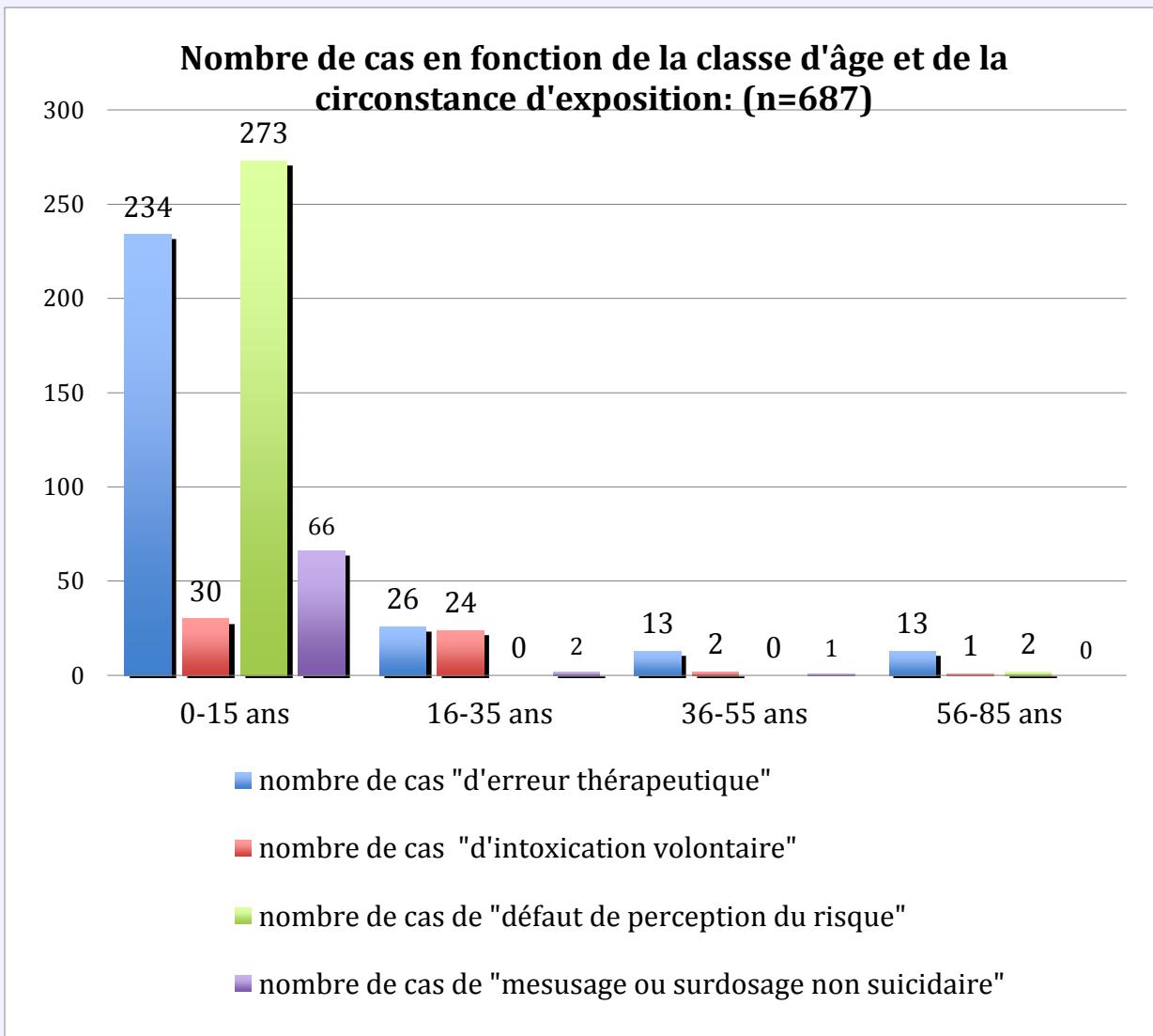


Figure 15: Répartition du nombre de cas selon l'âge.

Nous avons recensé 603 cas d'exposition d'enfants, de 0 à 15 ans, et 84 cas d'exposition d'adultes. L'exposition était le plus souvent accidentelle ou involontaire : 618 cas versus 69 cas d'expositions volontaires.



**Figure 16: Nombre de cas en fonction de la classe d'âge et de la circonstance d'exposition: (n= 687).**

En ce qui concerne les circonstances d'exposition, « l'erreur thérapeutique » correspond à une erreur de prise d'un médicament survenant lors d'une intention de traiter. La circonstance « intoxication volontaire » correspond à une exposition volontaire dans un but de mourir ou d'appeler à l'aide. Le « défaut de perception du risque » correspond à une exposition accidentelle liée à l'incapacité du patient à analyser la dangerosité potentielle de la situation (enfant ou patient dément par exemple). Enfin le « mésusage ou surdosage non suicidaire », est un surdosage médicamenteux volontaire, en connaissance de cause, pour augmenter l'effet jugé insuffisant.

Les patients sont le plus souvent restés asymptomatiques, avec 645 cas versus 42 cas symptomatiques. (Figure 17).

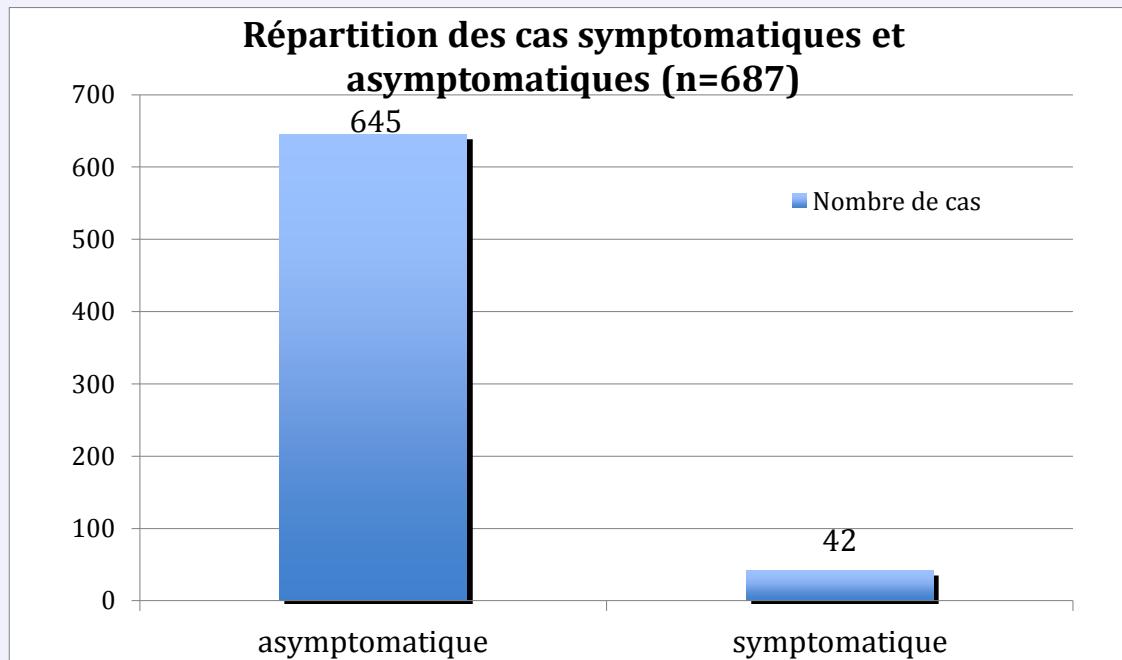


Figure 17: Répartition du nombre de cas symptomatiques et asymptomatiques.

### III.1.2. Caractéristiques de l'agent :

Le nombre de cas par molécule est représenté par la figure 18 :

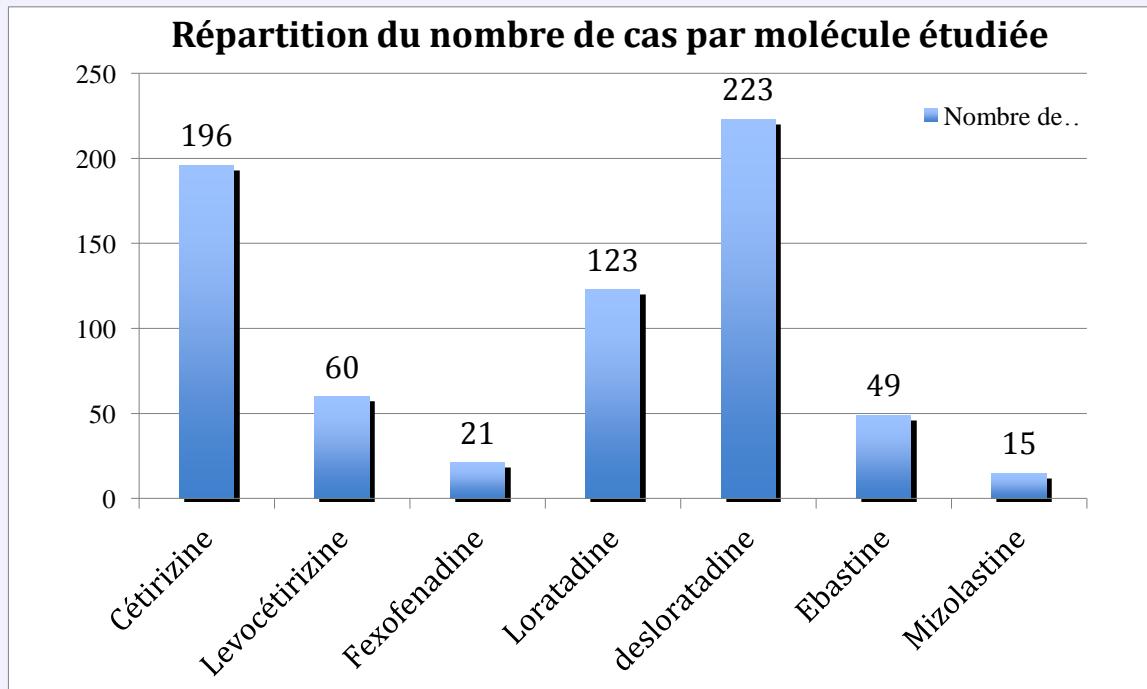


Figure 18: Répartition du nombre de cas par molécule.

Pour les antihistaminiques de deuxième génération il existe plusieurs formes galéniques. On les retrouve sous forme de comprimé, sous forme liquide, comprenant les sirops et les gouttes buvables, ou encore sous la forme orodispersible (uniquement pour Kestin Lyo®). On retrouve le nombre de dossiers selon la forme galénique dans la figure 19.

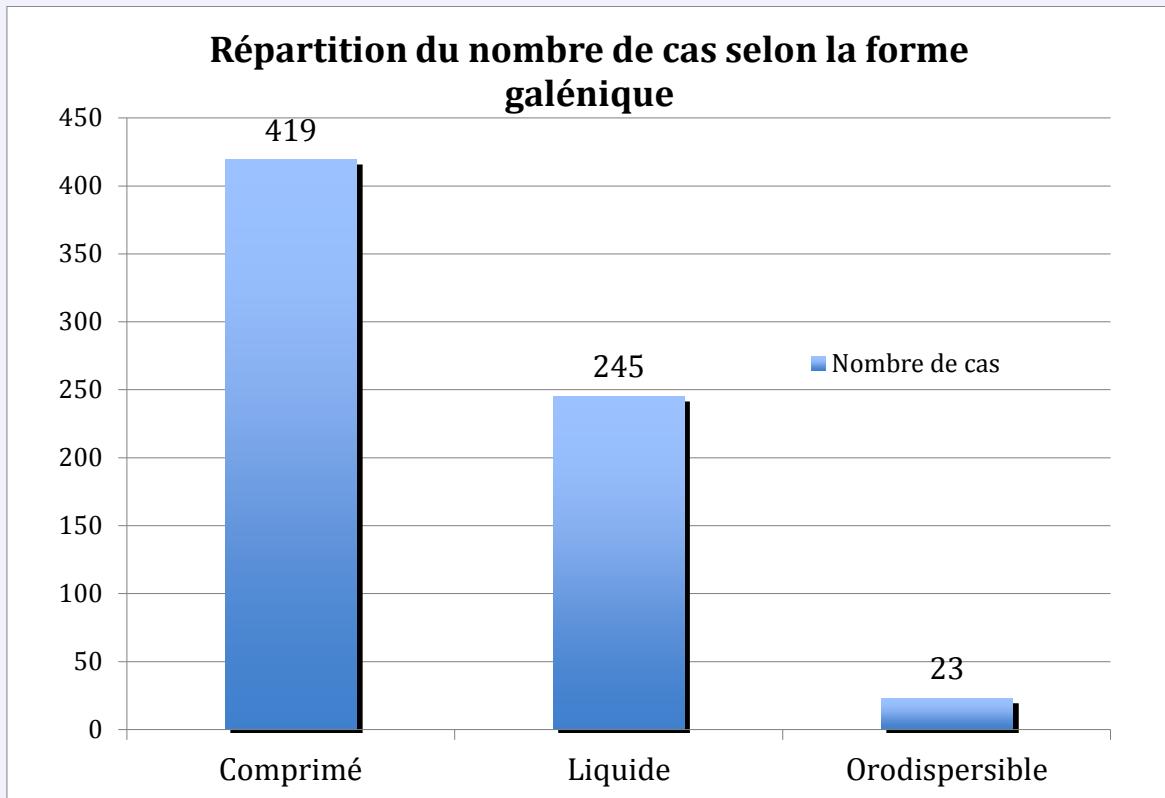


Figure 19: Répartition du nombre de cas selon la forme galénique (n=687)

### III.2. Intoxication chez l'enfant :

Dans les 687 cas étudiés, nous avions recensé 603 dossiers impliquant des enfants (0 à 15 ans). Parmi ces 603 cas, 569 dossiers avaient une quantité précise d'agent codé. Chez l'enfant les DSIs allaient de 0,5 mg à 540 mg, avec une DSIs médiane de 10 mg. Elles étaient plutôt faibles, ce qui s'explique par le caractère accidentel des intoxications. Si on ramène la DSIs en fonction du poids et de l'agent mis en cause nous obtenons la figure suivante : (Figure 20).

## Répartition du nombre de cas en fonction de la DSi en mg/kg et de l'agent mis en cause chez l'enfant (n=569)

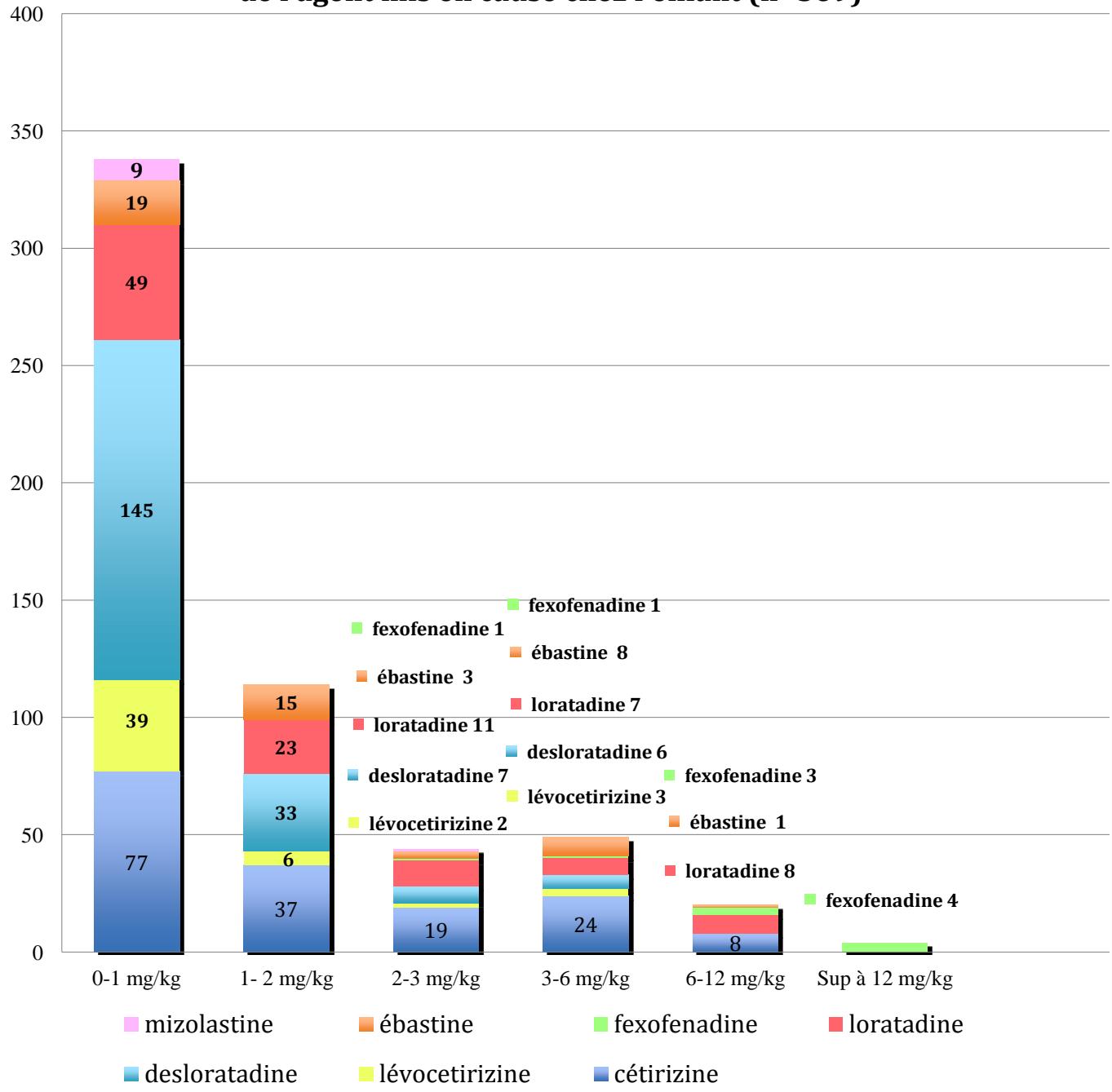


Figure 20: Répartition du nombre de cas en fonction de la DSi en mg/Kg et de l'agent mis en cause chez l'enfant.

Des symptômes sont apparus chez 32 enfants, soit dans 5,3% des cas, suite à l'exposition. La figure 21 représente le nombre d'enfants symptomatiques et asymptomatiques par molécule.

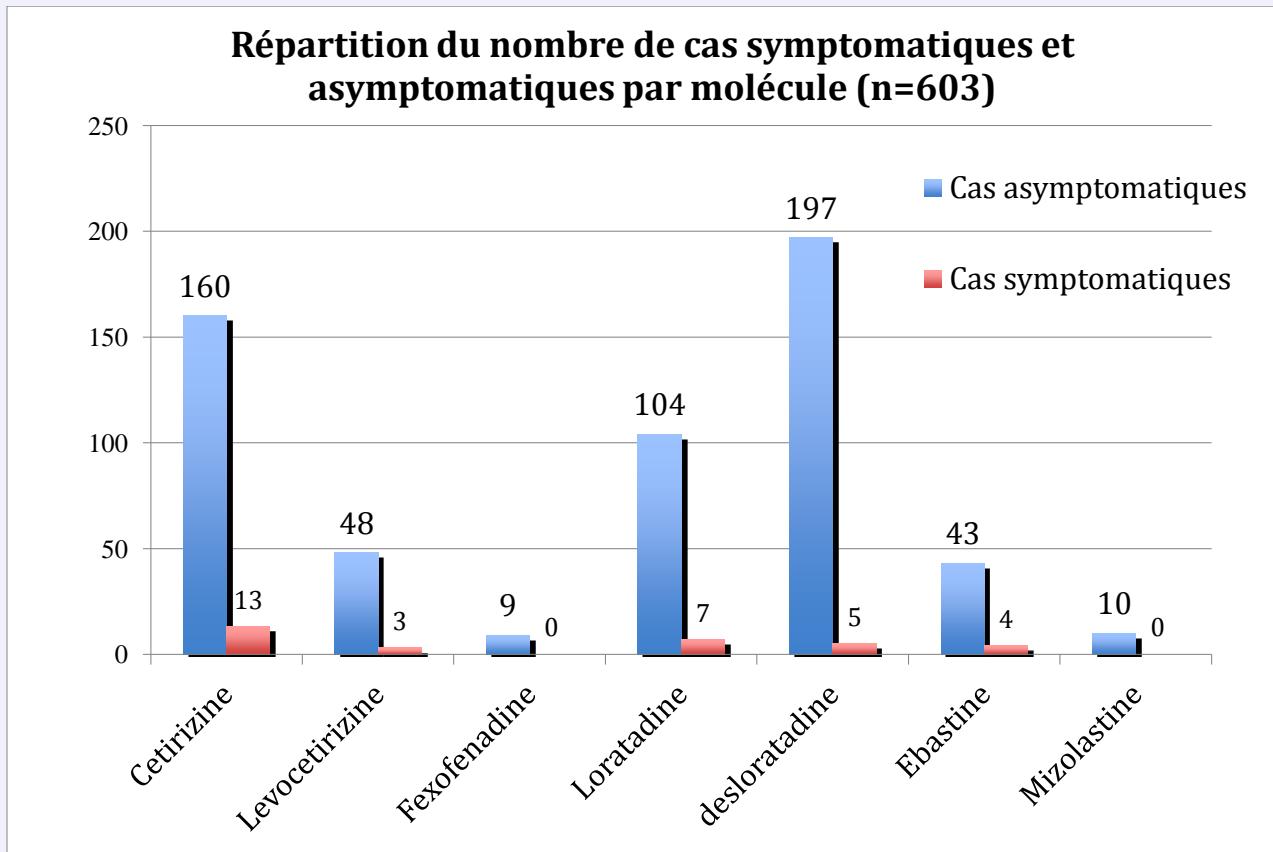


Figure 21: Répartition du nombre de cas symptomatiques et asymptomatiques par molécule chez l'enfant.

Les cas symptomatiques sont décrits dans les tableaux suivants : (Tableaux 5 à 9)

## CETIRIZINE (n=13) :

DSI en mg/kg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
NR	2001	3 ans F	Accidentelle	Somnolence	Hôpital	1	Guérison
NR	2010	5 ans M	Accidentelle	Somnolence, vomissement	Hôpital	1	Guérison
1,90	2002	15 ans F	Volontaire	Somnolence	Domicile	1	Guérison
1,90	2003	4 ans M	Accidentelle	Incontinence urinaire, vomissements	Domicile	1	Guérison
1,92	2003	10 ans F	Accidentelle	Somnolence	Hôpital	1	Guérison
2,06	2008	4 ans M	Accidentelle	Sécheresse des muqueuses	Domicile	1	Guérison
2,78	2008	4 ans M	Accidentelle	Agitation, excitation	Hôpital	1	Guérison
3,13	2003	3 ans M	Accidentelle	Agitation, excitation	Hôpital	1	Guérison
3,33	2003	4 ans M	Accidentelle	Nausées, céphalées	Hôpital	1	Guérison
3,33	2005	3 ans M	Accidentelle	Somnolence	Domicile	1	Guérison
4,69	2002	4 ans M	Accidentelle	Somnolence	Hôpital	1	Guérison
5	2011	1,25 ans M	Accidentelle	Somnolence	Domicile	1	Guérison
5,6	2004	6 ans M	Accidentelle	Tachycardie (non précisé)	Hôpital	1	Guérison

Tableau 5: Symptômes présentés après une intoxication par cétirizine chez l'enfant (n=13).

## LEVOCETIRIZINE (n=3) :

DSI en mg/kg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
0,33	2009	2,5 ans F	Accidentelle	Somnolence	Domicile	1	Guérison
0,42	2009	1,5 ans F	Accidentelle	Somnolence	Domicile	1	Guérison
3,5	2010	8 ans M	Accidentelle	Douleurs digestives	Domicile	1	Guérison

Tableau 6: Symptômes présentés après une intoxication par lévocetirizine chez l'enfant (n=3).

## LORATADINE (n=7) :

DSI en mg/kg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
NR	2002	2 ans F	Accidentelle	Vomissements	Hôpital	1	Guérison
NR	2004	6 ans M	Accidentelle	Somnolence	Domicile	1	Guérison
1,33	2001	3 ans M	Accidentelle	Vomissements	Hôpital	1	Guérison
1,25	2002	3 ans M	Accidentelle	Somnolence	Domicile	1	Guérison
1,92	2005	15 ans M	Volontaire	Sécheresse des muqueuses, céphalées	Hôpital	1	Guérison
3,33	2005	3,5 ans M	Accidentelle	Tachycardie (non précisé)	Hôpital	1	Guérison
4	2001	2 ans M	Accidentelle	Agitation, excitation	Hôpital	1	Guérison

Tableau 7: Symptômes présentés après une intoxication par loratadine chez l'enfant (n=7).

## DESLORATADINE (n=5) :

DSI en mg/kg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
NR	2011	3 ans M	Accidentelle	Agitation, excitation	Hôpital	1	Guérison
1,21	2011	3 ans F	Accidentelle	Vomissements	Domicile	1	Guérison
1,56	2008	14 ans F	Volontaire	Vertiges, céphalées, tachycardie 100/min	Hôpital	1	Guérison
2,06	2008	4.5 ans F	Accidentelle	Vomissements	Domicile	1	Guérison
3,33	2007	3 ans F	Accidentelle	Somnolence	Hôpital	1	Guérison

Tableau 8: Symptômes présentés après une intoxication par desloratadine chez l'enfant (n=5).

## EBASTINE (n=4) :

DSI en mg/kg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
0,50	2011	6 ans M	Accidentelle	Bradycardie 60/min	Hôpital	1	Guérison
0,67	2011	3 ans F	Accidentelle	Somnolence	Domicile	1	Guérison
4,2	2010	4 ans M	Accidentelle	Somnolence et obnubilation, mydriase	Hôpital	1	Guérison
6	2009	2 ans F	Accidentelle	Tachycardie 155/min	Hôpital	1	Guérison

Tableau 9: Symptômes présentés après une intoxication par ébastine chez l'enfant (n=4).

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient des signes neurologiques tels que l'agitation / excitation, la somnolence et les céphalées, ainsi que des signes digestifs avec les vomissements.

La gravité globale ou PSS des expositions chez l'enfant (n=603) est représentée dans la figure suivante. (Figure 22)

On observe qu'une grande majorité des expositions était de gravité nulle (PSS=0).

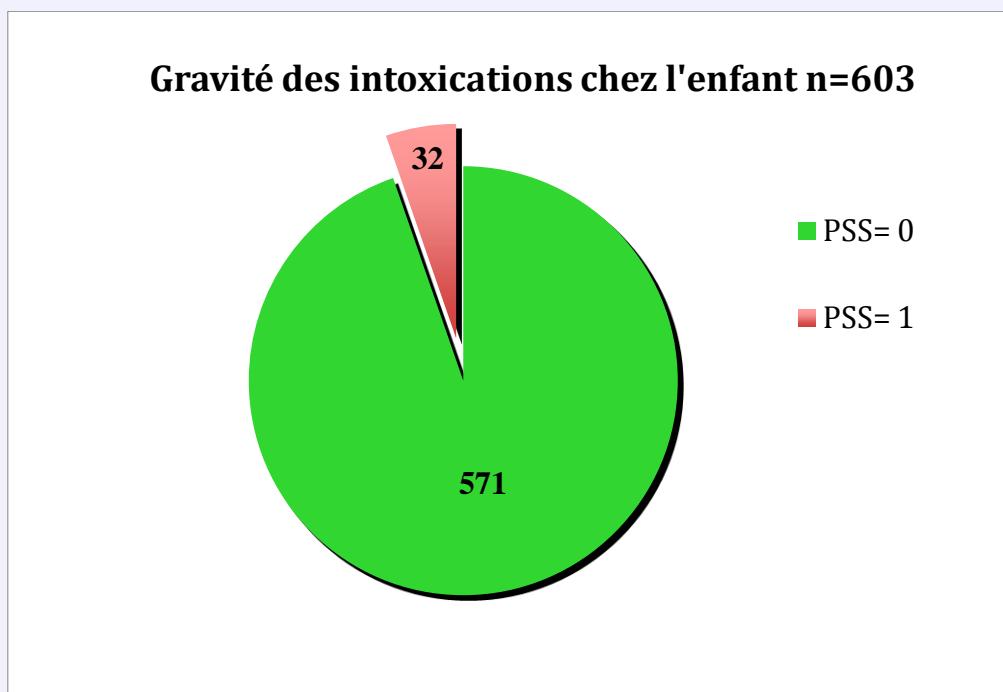


Figure 22: Poisoning Severity Score des expositions chez l'enfant.

L'évolution était renseignée dans 461 cas sur les 603 cas d'intoxications chez l'enfant. Dans tous les cas une guérison a été observée, sans aucune séquelle ou décès. Pour les 142 dossiers où l'évolution n'est pas renseignée, soit il n'y a pas eu de suivi par le CAPTV en raison d'un risque évalué comme nul, soit le suivi n'a pu être réalisé à cause de l'absence de réponse de la famille.

Il faut préciser que tous les enfants symptomatiques ont été suivis et tous ont évolué vers la guérison.

La figure 23 indique la répartition de la gravité en fonction de l'âge :

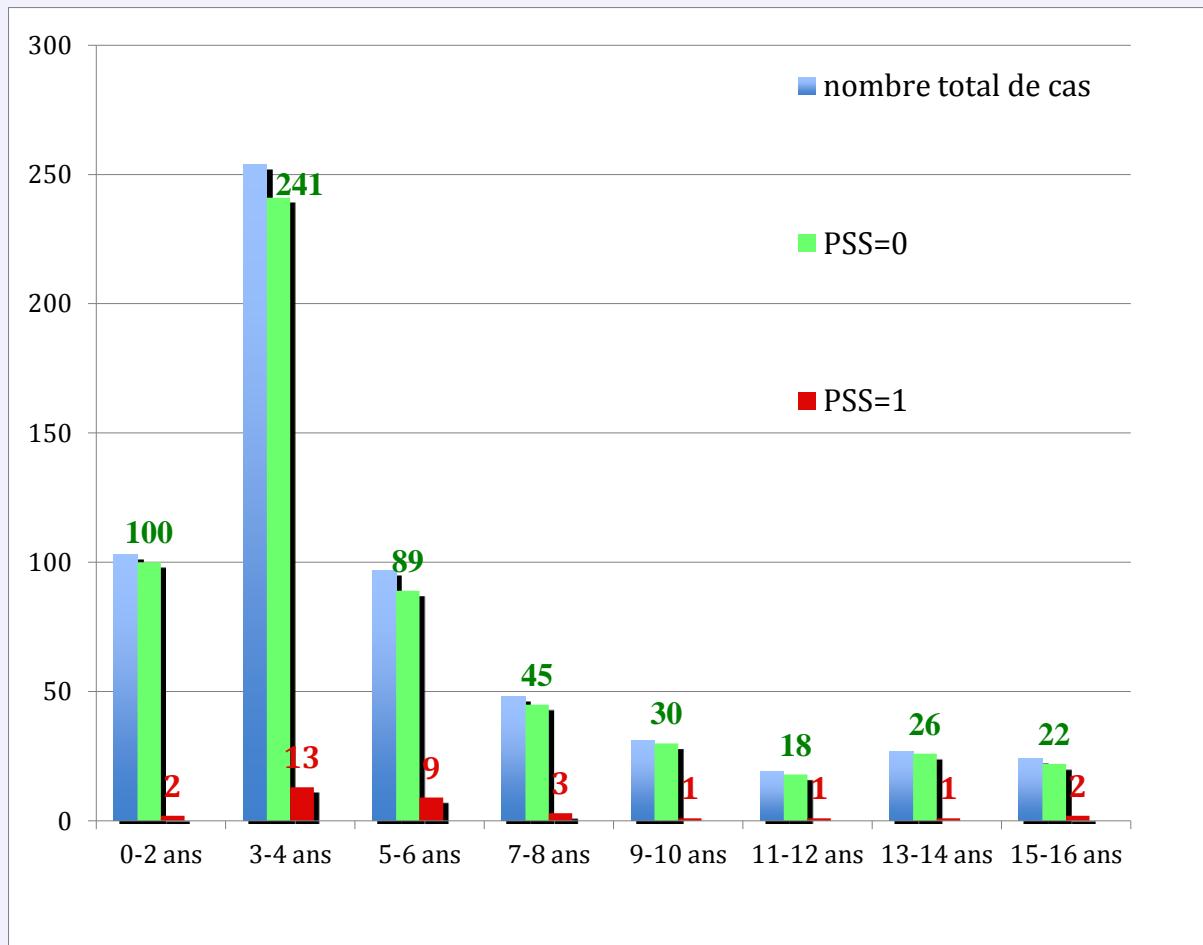


Figure 23: Répartition de la gravité en fonction de l'âge (n=603).

Dans la grande majorité des cas, les enfants exposés appartiennent à la tranche d'âge "3 à 4 ans" et l'intoxication était, pour tous les âges, majoritairement de gravité nulle.

Sur les 603 cas concernant une intoxication chez un enfant, 569 dossiers indiquent une quantité précise d'agent. La DSI moyenne ne sera donc calculée qu'à partir de ces 569 dossiers pour chaque PSS et selon l'agent impliqué.

MOLECULE	PSS	DSI moyenne (mg/kg) +/- SD	p
Cétirizine (n=166)	PSS=0 (n= 155)	1,8± 2,0	0,00005
	PSS=1 (n= 11)	3,2±1,3	
Lévacétirizine (n=50)	PSS=0 (n= 47)	0,7± 0,75	0,015
	PSS=1 (n= 3)	2,1± 1,2	
Fexofénadine (n=8)	PSS=0 (n= 8)	15,5± 12,8	-
Loratadine (n=98)	PSS=0 (n= 93)	1,8± 2,4	0,06
	PSS=1 (n= 5)	2,4± 1,2	
Desloratadine (n=191)	PSS=0 (n= 187)	0,7±0,7	0,003
	PSS=1 (n= 4)	2,1±0,8	
Mizolastine (n=10)	PSS=0 (n= 10)	0,8± 0,4	-
Ébastine (n= 46)	PSS=0 (n= 42)	1,6± 1,3	0,6
	PSS=1 (n= 4)	2,8± 2,7	

Tableau 10: DSI moyenne en mg/kg en fonction du PSS.

Une différence significative des DSI moyennes sans effet (PSS=0) et avec effet (PSS=1) est observée pour la cétirizine, la lévacétirizine et la loratadine. Pour l'ébastine et la loratadine un effectif insuffisant de patients et donc un manque de puissance peut expliquer l'absence de différence statistique mais elle tend à s'en approcher pour la loratadine.

Le tableau 11 regroupe, en fonction de l'agent, la dose minimale avec effet, la dose moyenne avec ou sans effet, et la dose maximale sans effet.

MOLECULE		DSI en mg/kg
CETIRIZINE (n=166)	Dose moyenne sans effet : (n=155)	1,8 mg/kg
	Dose moyenne avec effet : (n=11)	3,2 mg/kg
	Dose maximale sans effet :	9,4 mg/kg
	Dose minimale avec effet :	1,9 mg/kg
LEVO CETIRIZINE (n=50)	Dose moyenne sans effet : (n=47)	0,7 mg/kg
	Dose moyenne avec effet : (n=3)	2,1 mg/kg
	Dose maximale sans effet :	3,5 mg/kg
	Dose minimale avec effet :	1,3 mg/kg
FEXOFENADINE (n=8)	Dose moyenne sans effet : (n=8)	15,5 mg/kg
	Dose moyenne avec effet :	
	Dose maximale sans effet :	38,6 mg/kg
	Dose minimale avec effet :	
LORATADINE (n=98)	Dose moyenne sans effet : (n=93)	1,8 mg/kg
	Dose moyenne avec effet : (n=5)	2,4 mg/kg
	Dose maximale sans effet :	10 mg/kg
	Dose minimale avec effet :	1,3 mg/kg
DESLORATADINE (n=191)	Dose moyenne sans effet : (n=187)	0,7 mg/kg
	Dose moyenne avec effet : (n=4)	2,1 mg/kg
	Dose maximale sans effet :	4,5 mg/kg
	Dose minimale avec effet :	1,5 mg/kg
MIZOLASTINE (n=10)	Dose moyenne sans effet : (n=10)	0,8 mg/kg
	Dose moyenne avec effet :	
	Dose maximale sans effet :	2 mg/kg
	Dose minimale avec effet :	
EBASTINE (n=46)	Dose moyenne sans effet : (n=42)	1,6 mg/kg
	Dose moyenne avec effet : (n=4)	2,8 mg/kg
	Dose maximale sans effet :	5 mg/kg
	Dose minimale avec effet :	0,5 mg/kg

Tableau 11: DSI en mg/kg des doses moyennes sans effet, doses moyennes avec effet et doses maximales sans effet en fonction de l'agent.

MOLECULE	DOSE MINIMALE AVEC EFFET	DOSE THERAPEUTIQUE MAXIMALE*	Ratio
CETIRIZINE (n=166)	1,9 mg/kg	0,4 mg/kg	4,75
LEVO CETIRIZINE (n=50)	1,3 mg/kg	0,5 mg/kg	2,6
LORATADINE (n=98)	1,3 mg/kg	0,4 mg/kg	3,25
DESLORATADINE (n=191)	1,5 mg/kg	0,1 mg/kg	15
EBASTINE (n=46)	0,5 mg/kg	0,2 mg/kg (à partir de 12 ans)	2,5

Tableau 12: dose minimale avec effet comparée à la dose thérapeutique maximale recommandée

\* Données poisindex

Le tableau 12 compare les doses minimales avec effet observé dans cette étude avec les doses thérapeutiques maximales recommandées pour chaque molécule. Le ratio est beaucoup plus élevé pour la desloratadine que pour les autres molécules.

Pour la prise en charge des enfants, parmi les 603 cas d'intoxications, 121 enfants sont allés aux urgences, et 64 y ont reçu du charbon activé. Les 482 autres enfants sont restés à la maison sous surveillance de l'entourage.

### III.3. Intoxications chez l'adulte :

Parmi les 687 cas d'exposition, 84 concernaient des adultes de 16 à 85 ans. Une quantité précise d'agent était mentionnée dans 81 dossiers. La répartition du nombre de cas en fonction de la DSU est représentée sur la figure 24.

Chez l'adulte les DSU allaient de 1,5 mg à 360 mg, avec une DSU médiane de 35 mg. Elles sont plutôt élevées ce qui s'explique par le caractère volontaire des prises.

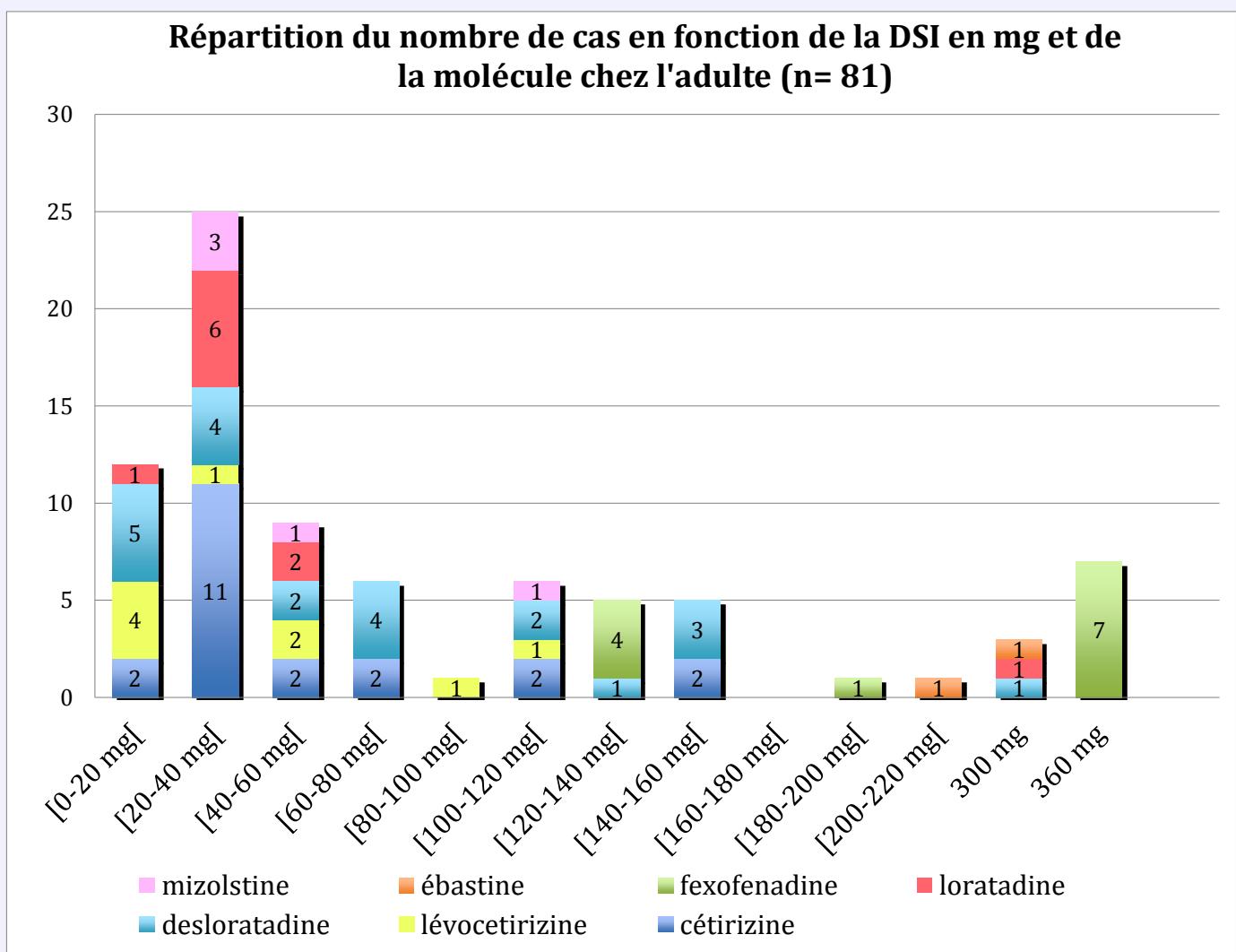


Figure 24 : Répartition du nombre de cas en fonction de la DSU en mg et de la molécule chez l'adulte (n=81).

Chez l'adulte, 9 patients ont présenté des symptômes, soit 10,7% des cas d'intoxication.

Le graphique suivant représente la répartition du nombre de cas symptomatiques et asymptomatiques par molécules. (Figure 25)

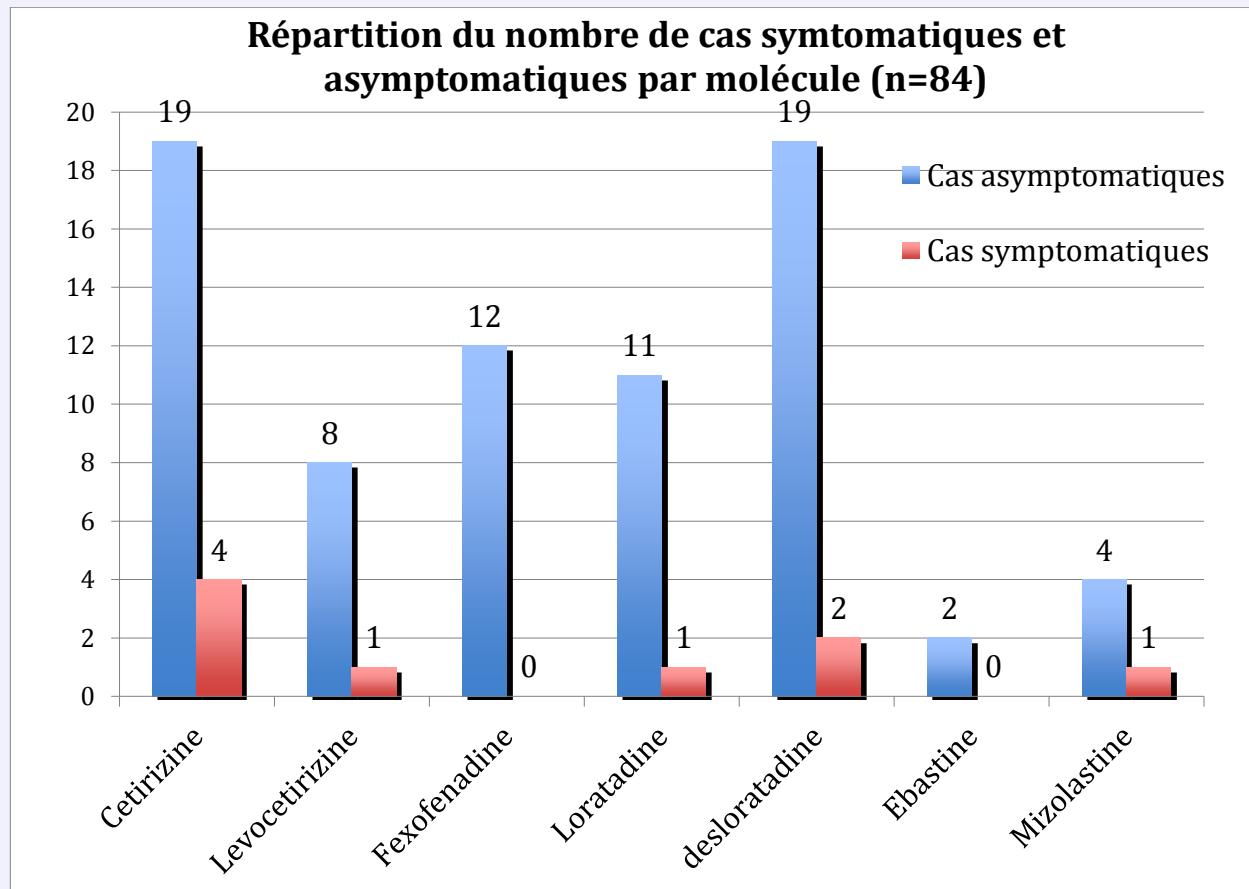


Figure 25: Répartition du nombre de cas symptomatiques et asymptomatiques par molécule n=84.

On peut observer que la grande majorité des patients est restée asymptomatique. Pour les cas symptomatiques (n=9), les symptômes présentés sont rassemblés selon les molécules dans les tableaux suivants. (Tableaux 13 à 17)

## CETIRIZINE (n=4) :

DSI en mg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
20	2001	30 ans F	Accidentelle	Vertiges	Domicile	1	Guérison
100	2007	27 ans M	Accidentelle	Somnolence, Asthénie	Domicile	1	Guérison
100	2010	75 ans F	Accidentelle	Somnolence	Domicile	1	Guérison
150	2002	18 ans M	Volontaire	Somnolence	Hôpital	1	Guérison

Tableau 13: Symptômes présentés après une intoxication par cétirizine chez l'adulte (n=4).

## LEVOCETIRIZINE (n=1) :

DSI en mg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
45	2008	22 ans F	Volontaire	Somnolence	Domicile	1	Guérison

Tableau 14: Symptômes présentés après une intoxication par lévocetirizine chez l'adulte (n=1).

## LORATADINE (n=1) :

DSI en mg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
300	2002	55 ans F	Volontaire	Somnolence	Hôpital	1	Guérison

Tableau 15: Symptômes présentés après une intoxication par loratadine chez l'adulte (n=1).

## DESLORATADINE (n=2) :

DSI en mg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
20	2011	60 ans F	Accidentelle	Céphalées	Domicile	1	Guérison
60	2007	16 ans F	Accidentelle	Céphalées, Somnolence	Domicile	1	Guérison

Tableau 16: Symptômes présentés après une intoxication par desloratadine chez l'adulte (n=2).

## MIZOLASTINE (n=1) :

DSI en mg	Année	Age sexe	Circonstance	Symptômes	Lieu de prise en charge	PSS	Evolution
100	2009	81 ans F	Accidentelle	Somnolence	Hôpital	1	Guérison

Tableau 17 : Symptômes présentés après une intoxication par mizolastine chez l'adulte (n=1)

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient des signes neurologiques tels qu'une somnolence et des céphalées.

La gravité globale ou PSS des intoxications chez l'adulte (n=84) est représentée dans la figure suivante, on peut observer une grande majorité de PSS=0.

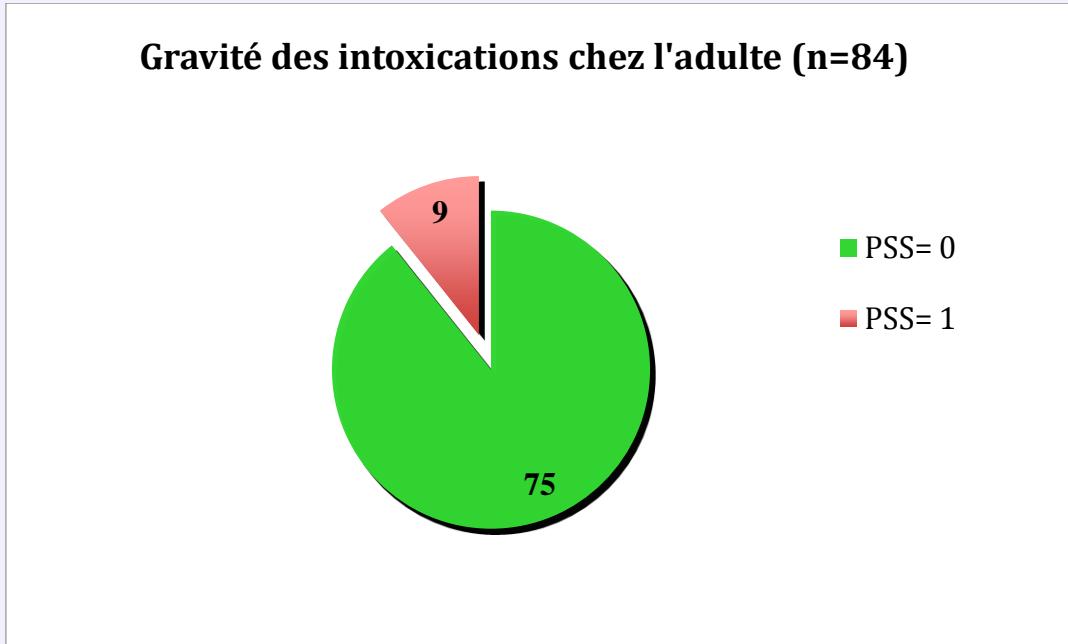


Figure 26 : Représentation de la gravité des intoxications chez l'adulte (n=84).

L'évolution des intoxications pour les dossiers concernant des adultes après un appel au CAPTV d'Angers était renseignée dans 54 cas sur les 84 dossiers d'intoxications. Dans tous les cas une guérison était observée, sans aucune séquelle ou décès. Tous les dossiers de gravité PSS=1 ont été suivis, toujours avec une guérison.

Sur les 84 cas concernant une intoxication chez un adulte, 81 dossiers indiquent une quantité précise d'agent. La DSI moyenne ne sera donc calculée qu'à partir de ces 81 dossiers pour chaque PSS et selon l'agent impliqué. (Tableau 18).

MOLECULE	PSS	DSI moyenne en mg ± SD	p
CETIRIZINE (n=22)	PSS=0 (n= 18)	25,4±14,6	0,055
	PSS=1 (n= 4)	92,5±53,8	
LEVO CETIRIZINE (n=9)	PSS=0 (n= 8)	38,8±37,4	
	PSS=1 (n= 1)	45	
FEXOFENADINE (n=12)	PSS=0 (n= 12)	265,0±118,5	-
	PSS=1 (n= 0)		
LORATADINE (n=10)	PSS=0 (n= 9)	26,7±12,3	-
	PSS=1 (n= 1)	300	
DESLORATADINE (n=21)	PSS=0 (n= 19)	76,3±75	-
	PSS=1 (n= 2)	40,0±28,3	
MIZOLASTINE (n=5)	PSS=0 (n= 4)	27,5±15	-
	PSS=1 (n= 1)	100	
EBASTINE (n= 2)	PSS=0 (n= 2)	250±70,7	-
	PSS=1 (n= 0)		

Tableau 18 : DSI moyenne en mg en fonction du PSS et de l'agent.

En raison du petit effectif de patient, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les DSI moyennes avec et sans effet.

Le tableau 19 regroupe en fonction de l'agent les doses minimales avec effet, la dose maximale sans effets et la dose moyenne avec et sans effet en milligramme.

MOLECULE		DSI en mg
CETIRIZINE (n=22)	Dose moyenne sans effet : (n=18)	25,4 mg
	Dose moyenne avec effet : (n=4)	92,5 mg
	Dose minimale avec effet :	20 mg
	Dose maximale sans effet :	150 mg
LEVOCETIRIZINE (n=9)	Dose moyenne sans effet : (n=8)	38,8 mg
	Dose moyenne avec effet : (n=1)	45 mg
	Dose minimale avec effet :	45 mg
	Dose maximale sans effet :	100 mg
FEXOFENADINE (n=12)	Dose moyenne sans effet : (n=12)	265 mg
	Dose moyenne avec effet :	
	Dose minimale avec effet :	
	Dose maximale sans effet :	360 mg
LORATADINE (n=10)	Dose moyenne sans effet : (n=9)	26,7 mg
	Dose moyenne avec effet : (n=1)	300 mg
	Dose minimale avec effet :	300 mg
	Dose maximale sans effet :	50 mg
DESLORATADINE (n=21)	Dose moyenne sans effet : (n=19)	76,3 mg
	Dose moyenne avec effet : (n=2)	40 mg
	Dose minimale avec effet :	20 mg
	Dose maximale sans effet :	300 mg
MIZOLASTINE (n=5)	Dose moyenne sans effet : (n=4)	27,5 mg
	Dose moyenne avec effet : (n=1)	100 mg
	Dose minimale avec effet :	100 mg
	Dose maximale sans effet :	50 mg
EBASTINE (n=2)	Dose moyenne sans effet : (n=2)	250 mg
	Dose moyenne avec effet :	
	Dose minimale avec effet :	
	Dose maximale sans effet :	300 mg

Tableau 19 : DSI en mg des doses moyennes sans effet, doses moyennes avec effet et doses maximales sans effet en fonction de l'agent.

## **IV. DISCUSSION :**

Dans cette étude rétrospective, 687 cas de mono-exposition à un antihistaminique de seconde génération ont été recensés sur une période de onze ans. Une augmentation du nombre de cas depuis 2005 a été observée mais cette augmentation suit la croissance du nombre d'appels au CAPTV d'Angers. Dans plus de la moitié des cas la cétirizine ou la desloratadine étaient impliquées. La surreprésentation de ces deux molécules dans notre étude s'explique par le volume des ventes de ces deux médicaments en France dans les pharmacies officines. Ces deux molécules se trouvent depuis plusieurs années dans le classement des cinquante molécules les plus vendues dans les officines en France. En 2010, par exemple, la cétirizine se trouvait en 33<sup>ème</sup> position avec plus de 6 millions d'unités délivrées et la desloratadine (forme comprimé), en 14<sup>ème</sup> position avec plus de 10 millions d'unités délivrées. Les autres molécules de notre étude n'apparaissent pas dans ce classement [122].

La répartition par classe d'âge a montré une large prédominance des expositions chez les enfants, de 0 à 15 ans, notamment chez le jeune enfant de 0 à 5 ans, avec un âge médian de 3,5 ans. Malgré la présence d'un bouchon sécurisé sur les flacons de sirops et ceux des gouttes buvables, on observe qu'un tiers des cas est en rapport avec ces formes galéniques. L'exposition était le plus souvent accidentelle ou involontaire, avec 618 cas contre seulement 69 cas d'intoxications volontaires qui sont observés principalement chez l'adulte.

Dans la majorité des études publiées, de rares cas d'effets indésirables sont décrits et le plus souvent de faible intensité. Des résultats similaires sont observés dans notre étude puisque les patients sont le plus souvent restés asymptomatiques, avec 645 cas (soit 94% des patients) versus 42 cas symptomatiques. Les symptômes observés en surdosage (somnolence, tachycardie, sécheresse des muqueuses) évoquent une activité anticholinergique et un effet sédatif, symptômes principalement observés avec les antihistaminiques de 1<sup>ère</sup> génération. On peut donc émettre l'hypothèse qu'en surdosage, les antihistaminiques de 2<sup>ème</sup> génération perdent leur forte spécificité pour les récepteurs H1 et passent, de façon très modérée, la barrière hémato-encéphalique. En ce qui concerne la gravité des intoxications, quelque soit la molécule, aucune intoxication modérée ou sévère, c'est-à-dire de PSS 2 et 3, n'a été observé, y compris à des DSI importantes et largement supérieures aux doses thérapeutiques.

L'évolution était connue pour 515 patients. Elle était toujours favorable puisque dans tous les cas, y compris pour les patients symptomatiques, nous avions observé une guérison, sans aucune séquelle ou décès.

## **Cétirizine**

Pour la cétirizine, dans notre étude, 92% des enfants sont restés asymptomatiques. La DSi moyenne était de 1,8 mg/kg pour les cas asymptomatiques, avec une dose maximale sans effet constatée dans deux dossiers de 9,4 mg/kg (soit une DSi de 150 mg dans les deux cas).

Pour les enfants symptomatiques (n=32) la DSi moyenne était de 3,2 mg/kg, avec une dose minimale avec effet de 1,9 mg/kg. Aucun effet cardiovasculaire n'a été observé et notamment aucun allongement de l'espace QT. Les symptômes observés étaient une légère somnolence, des troubles de la miction (incontinence urinaire), des vomissements ponctuels et quelques cas de faible agitation. Des symptômes similaires sont décrits dans la littérature. Un patient de 18 mois a développé une agitation, une irritabilité et une somnolence après la prise de 180 mg de cétirizine, soit 13.8 mg/kg [42]. Une autre étude rapporte le cas d'un enfant de 4 ans qui a accidentellement ingéré 60 mg de cétirizine, soit 3.17 mg/kg. Des vomissements ont été provoqués par l'entourage une heure et demie après l'ingestion. Il a présenté une somnolence, pendant cinq à six heures sans aucun traitement. Son ECG est resté normal. Aucun traitement n'a été nécessaire [109].

Chez l'adulte 79% des patients sont restés asymptomatiques avec une DSi moyenne de 25,4 mg. La dose maximale sans effet était de 150 mg dans deux dossiers, soit 15 fois la dose thérapeutique recommandée. La DSi moyenne chez les patients symptomatiques était de 92,5 mg, avec une dose minimale avec effet de 20 mg. Les symptômes constatés chez les adultes symptomatiques (21%) étaient des vertiges et des cas de somnolence. Plusieurs études corroborent et concluent que le phénomène de sédation n'est observé que pour des fortes doses, à partir de 20 mg par jour, avec une prise répétée sur plusieurs jours [56] [57]. Une autre étude rapporte les mêmes symptômes que ceux constatés dans notre étude, à savoir un état de somnolence, pour un jeune homme ayant ingéré 150 mg de cétirizine. Il n'avait aucun autre signe clinique ou biologique [111].

Dans notre étude, chez l'adulte et l'enfant, aucun allongement de l'espace QT et aucun signe cardiovasculaire tels que des arythmies ventriculaires n'a été observé. Dans la littérature des études concluent que la cétirizine administrée à des enfants et à des adultes sains à des doses jusqu'à 6 fois la dose thérapeutique pendant une semaine n'entraîne aucune modification de l'espace QT [10] [55] [110]. Le risque d'apparition d'un QT long suite à un surdosage aigu, semble donc minime.

En fonction de ces données et des données expérimentales, aucun symptôme sévère n'est attendu en dessous de 9,4 mg/kg chez l'enfant et 150 mg chez l'adulte. Une surveillance à domicile peut donc être préconisée jusqu'à une ingestion de 9,4 mg/kg chez l'enfant avec un suivi évolutif effectué par le CAPTV à partir de la dose moyenne avec effet c'est à dire 3,2 mg/kg.

## **Lévocabétirizine**

Dans notre étude, 94% des enfants sont restés asymptomatiques après ingestion de lévocabétirizine. La DSI moyenne sans effet était de 0,7 mg/kg, avec une dose maximale sans effet égale à 3,5 mg/kg. Les symptômes observés chez les enfants symptomatiques étaient un état de somnolence et dans un cas des douleurs digestives. La DSI moyenne avec effet était de 2,1 mg/kg, avec une dose minimale avec effet de 1,3 mg/kg.

Pour l'adulte, la DSI moyenne sans effet était égale à 38,8 mg, avec une dose maximale sans effet constatée dans un dossier de 100 mg. Un seul cas symptomatique a été recensé dans notre étude : il s'agissait d'une femme qui a présenté une somnolence après ingestion de 45 mg de lévocabétirizine. Dans la littérature une étude rapporte que de la lévocabétirizine administrée per os à des adultes sains jusqu'à 5 fois la dose thérapeutique quotidienne, soit 25 mg, pendant une semaine n'a provoqué aucune cardio-toxicité ni aucune prolongation significative de l'intervalle QT [24].

Au vu de ces données, aucun symptôme sévère n'est donc attendu en cas d'ingestion de doses de lévocabétirizine allant jusqu'à 3,5 mg/kg chez l'enfant et 100 mg chez l'adulte (soit 20 fois la dose thérapeutique). Une surveillance à domicile peut donc être préconisée pour toute exposition à une DSI allant jusqu'à 3,5 mg/kg chez l'enfant. Un suivi évolutif par le CAPTV est préconisé à partir de la dose moyenne avec effet c'est-à-dire 2,1 mg/kg.

## ***Fexofénadine***

Dans cette étude 100% des patients sont restés asymptomatiques après ingestion de fexofénadine. Nous avons pu établir chez l'enfant et chez l'adulte respectivement une DSI moyenne sans effet de 15,5 mg/kg et 265 mg, et une dose maximale sans effet de 38,6 mg/kg et 360 mg. Aucun cas de surdosage en fexofénadine chez l'enfant n'a été publié dans la littérature à ce jour.

Dans la littérature, des études cliniques ont démontré que la fexofénadine, administrée chez des patients pour une rhinite allergique, même à de fortes doses, c'est-à-dire 240 milligrammes deux fois par jour, ne provoque aucune anomalie de l'électrocardiogramme, y compris pour l'intervalle QTc. D'autres études plus récentes indiquent qu'aucun changement significatif sur l'intervalle QTc n'a été mis en évidence avec la fexofénadine chez des volontaires sains à des posologies jusqu'à onze fois plus élevées qu'en thérapeutique [10] [112]. Cependant un cas de surdosage aigu avec QT long, chez une femme de 23 ans, est décrit dans la littérature. Après ingestion volontaire de 2400 mg de fexofénadine et 360 mg de furosémide elle a présenté une bradycardie à 40/min, une hypotension à 50/30 mmHg suivi d'une syncope et un coma Glasgow score 3. Un allongement important de l'intervalle QTc (684msec) a été observé à l'ECG. Malheureusement aucun dosage toxicologique n'a été réalisé pour valider l'imputabilité de la fexofénadine. Après intubation endotrachéale, ventilation mécanique et traitement par atropine et adrénaline, la patiente a évolué favorablement [113].

En raison du faible nombre de cas d'ingestion de fexofénadine, chez l'adulte comme chez l'enfant, il semble difficile de conclure. En revanche étant donné la survenue d'allongement du QT et de signes cardiovasculaires sévères observés après ingestion de doses massives mais également avec des doses thérapeutiques [68], tout surdosage volontaire devrait faire l'objet d'une surveillance clinique et électrocardiographique.

## ***Loratadine***

En ce qui concerne la loratadine, les études précliniques ont montré une très faible toxicité : aucun décès n'a été rapporté chez la souris après une administration orale de doses allant jusqu'à 5000 mg/kg [28].

Dans notre étude 93% des enfants sont restés asymptomatiques, avec une DSI moyenne sans effet de 1,8 mg/kg et une dose maximale sans effet égale à 10 mg/kg. Les symptômes observés chez l'enfant, dans 7% des dossiers, étaient une somnolence, des vomissements, une tachycardie, des céphalées et une agitation. Tous ces symptômes étaient d'intensité faible selon le PSS. Pour ces enfants la DSI moyenne était de 2,4 mg/kg, avec une dose minimale avec effet égale à 1,3 mg/kg. Dans la littérature ces symptômes ont été observés aux doses thérapeutiques et dans les cas de surdosages. Une étude rapporte le cas d'un enfant de 6 ans ayant ingéré 300 mg de loratadine. Il a présenté une tachycardie sinusale (150/min) sans instabilité hémodynamique. Aucune prolongation de l'espace QTc n'a été observée sur l'ECG. L'enfant s'est parfaitement rétabli après 48 heures [114].

Chez l'adulte, 9 patients sur 10 sont restés asymptomatiques. La DSI moyenne sans effet était égale à 26,7 mg, avec une dose maximale sans effet constaté de 50 mg. Lors des essais cliniques l'utilisation de doses élevées de loratadine, 40 mg par jour pendant 14 jours, n'a provoqué aucune sédation chez 105 patients [115]. Le seul cas symptomatique chez l'adulte était une femme qui a présenté une somnolence après ingestion de 300 mg. Des cas de somnolence ont également été rapportés dans la littérature chez des adultes après des surdosages de loratadine allant de 40 mg à 180 mg en prise unique [28] [116]. Une autre étude rapporte le cas d'une femme de 18 ans ayant ingéré volontairement 300 mg de loratadine. Elle a présenté une tachycardie sinusale (150 bpm) sans allongement de l'espace QTc (370 ms) et une alcalose respiratoire (pH 7,55, pCO<sub>2</sub> 16,7 mmHg, pO<sub>2</sub> 156,8 mmHg, HCO<sub>3</sub> 14,2 mEq/L) dont les autres étiologies ont été écartées. La patiente a évolué favorablement après une surveillance au service des urgences [117]. Il s'agit du seul cas décrit d'alcalose respiratoire suite à un surdosage en antihistaminique et le mécanisme reste inexpliqué.

A partir de ces données, aucun effet toxique sévère n'est attendu suite à l'ingestion de doses allant jusqu'à 10 mg/kg chez l'enfant. Jusqu'à cette dose une simple surveillance au domicile peut être préconisée avec un suivi au téléphone par le CAPTV à partir de la dose moyenne avec effet c'est-à-dire 2,4 mg/kg. Chez l'adulte, le faible nombre de cas observé dans cette série rend difficile toute conclusion.

## ***Desloratadine***

Pour les surdosages en desloratadine, 97% des enfants sont restés asymptomatiques. La DSi moyenne sans effet était égale à 0,7 mg/kg, avec une dose maximale sans effet de 4,5 mg/kg.

La dose minimale avec effet était de 1,5 mg/kg. Les symptômes observés chez 3% des enfants étaient des vomissements, des vertiges, des céphalées, des états d'agitation ou de somnolence. Tous ces symptômes étaient d'intensité faible selon le PSS. La DSi moyenne était de 2,1 mg/kg. La marge thérapeutique de la desloratadine semble très élevée étant donné le ratio important entre la dose la dose thérapeutique maximale recommandée et la dose minimale avec effet (tableau 12)

Chez l'adulte, 19 patients sur 21 n'ont présenté aucun symptôme. La DSi moyenne sans effet était de 76,3 mg et une dose maximale sans effet de 300 mg dans un dossier. Aucun effet sur l'intervalle QTc n'a été observé. Une étude chez l'adulte a démontré que la desloratadine n'avait aucun effet sur l'intervalle QTc corrigé, y compris à forte dose : 45 mg par jour pendant 10 jours. Les auteurs arrivent aux mêmes conclusions avec 7,5 mg de desloratadine par jour co-administrée avec du kéroconazole ou de l'érythromycine (deux inhibiteurs enzymatiques) [30]. Les symptômes observés dans notre étude sont des cas de somnolence et de céphalées pour une DSi moyenne de 40 mg et une dose minimale avec effet de 20 mg.

Chez l'enfant nous pouvons donc préconiser une surveillance au domicile par les parents jusqu'à une DSi de 4,5 mg/kg, dose pour laquelle aucun symptôme sévère n'est attendu. Un suivi évolutif par téléphone effectué par le CAPTV peut être préconisé à partir de 2,1 mg/kg. Chez l'adulte, le faible nombre de cas observé dans cette série rend difficile toute conclusion. La survenue d'une toxicité cardiovasculaire semble néanmoins peu probable en cas de surdosage aigu.

## ***Ebastine***

Chez l'enfant 91% des enfants sont restés asymptomatiques, avec une DSi moyenne de 1,6 mg/kg. La dose maximale sans effet était égale à 5 mg/kg. Pour les patients symptomatiques, les symptômes observés étaient une somnolence, une tachycardie ou une bradycardie. Ces symptômes étaient d'intensité faible selon le PSS. La DSi moyenne

constatée de 2,8 mg/kg et la dose minimale avec effet de 0,5 mg/kg. A notre connaissance aucun surdosage chez l'enfant n'a été publié.

Pour l'adulte, seuls deux cas de surdosage aigu ont été recensés et dans les deux cas les patients sont restés asymptomatiques. Les DSI étaient de 200 mg et 300 mg. Dans la littérature, une étude rapporte que l'ébastine à des posologies cinq fois supérieures à celles utilisées en thérapeutique chez 32 volontaires sains adultes, n'a pas montré d'effet significatif sur l'intervalle QTc [118]. En revanche une autre étude croisée réalisée avec de l'ébastine à 60 et 100 mg/jour (trois à cinq fois la dose journalière recommandée) comparée au placebo pendant une semaine montre que l'ébastine à 100 mg/jour allonge significativement le QTc par rapport au placebo, mais pas à la dose de 60 mg/jour. L'effet sur l'allongement du QTc semble donc dose dépendant. Il s'agit cependant d'une étude réalisée à doses répétées sur une semaine et non pas en exposition unique [119]. Chez l'adulte, aucune conclusion n'est possible en raison du faible effectif de notre étude. En revanche, selon les données de la littérature, une surveillance aux urgences avec monitoring cardiaque semble préférable pour des doses ingérées supérieures à 60 mg. En ce qui concerne l'enfant aucun symptôme sévère n'est attendu pour des DSI allant jusqu'à 5 mg/kg. Cependant, étant donnée la cardio-toxicité observée dans les études expérimentales et cliniques et une marge thérapeutique qui semble plus faible que les autres molécules (tableau 12), une surveillance à domicile avec un suivi évolutif par le CAPTV auprès de la famille peut être préconisé en cas d'ingestion supposée d'une dose inférieure à la dose moyenne avec effet soit 2,8 mg/kg et non pas la dose maximale sans effet observé (5 mg/kg).

## ***Mizolastine***

Aucun enfant de cette série n'a présenté de symptômes après ingestion de mizolastine (n=10). La DSI moyenne était de 0,8 mg/kg et une dose maximale sans effet de 2 mg/kg. Aucun cas d'intoxication aigüe à la mizolastine chez l'enfant n'a été publié dans la littérature.

Chez l'adulte, quatre patients sont restés asymptomatiques avec une DSI moyenne sans effet égale à 27,5 mg et une dose maximale sans effet de 50 mg. La seule patiente symptomatique de notre série avait ingéré volontairement 100 mg et a présenté une somnolence. Dans la littérature, une étude rapporte que la mizolastine administrée à des

volontaires sains jusqu'à 75 mg (en dose unique) et 40 mg (en dose répétée), ce qui correspond à des posologies jusqu'à 7,5 fois plus élevées que celles utilisées habituellement en thérapeutique, n'a pas eu d'incidence sur l'intervalle QTc. Aucun effet significatif sur l'ECG de volontaires sains n'a également été mis en évidence à des posologies de 10 à 40 mg/j pendant sept jours, ni chez 15 femmes âgées de 66 à 77 ans traitées par une seule dose de 10 mg [120] [121]. D'autres études menées chez 91 patients sains ont montré que la mizolastine administrée à des doses de 20 et 40 mg par jour provoque une baisse de la vigilance et une augmentation du temps de réaction [120].

Le faible nombre de patients de cette série, enfants ou adultes, rend difficile toute préconisation pour la mizolastine.

## **V. CONCLUSION :**

L'objectif de cette étude était de faire une mise au point sur la toxicité des antihistaminiques de deuxième génération dans un contexte de surdosage aigu, accidentel ou volontaire, et de proposer des recommandations sur la prise en charge des patients en fonction de la DSi.

Les intoxications aux antihistaminiques de seconde génération sont globalement bénignes. Seuls des symptômes bénins, ou une absence de symptômes, sont attendus pour des DSi inférieures aux doses maximales sans effets.

Pour la prise en charge des expositions chez l'enfant les recommandations que nous proposons pour la cétirizine, la lévocétirizine, la loratadine et la desloratadine sont une surveillance au domicile pour une DSi inférieure aux doses maximale sans effet observé (PSS=1). Pour une DSi supérieure à la dose moyenne avec effet de la molécule nous recommandons que le CAPTV fasse un suivi évolutif par téléphone quelques heures après l'ingestion. En raison des données cliniques et expérimentales sur la cardiototoxicité de l'ébastine, nous préconisons une surveillance au domicile pour une DSi inférieure à la dose moyenne avec effet observé (PSS=1).

Aucune conclusion n'est possible pour la fexofénadine et la mizolastine.

Pour la prise en charge de l'adulte, aucune préconisation n'est possible en raison du faible effectif de patients.

Quelle que soit la molécule ingérée, une surveillance médicale aux urgences est préconisée pour toute ingestion volontaire dans un but suicidaire. Une surveillance hospitalière avec monitoring cardiaque semble nécessaire également lors d'un surdosage accidentel ou volontaire de patients ayant des antécédents cardiovasculaires et notamment porteurs d'un QT long congénital.

## **VI. Bibliographie :**

- [1] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale [En ligne]. Dossier thématique d'immunologie. <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologies>. Consulté le 20.11.2012.
- [2] Annesi-Maesano I *et al.* Prévalence et sévérité de la rhinite parmi les adolescents. Revue Maladie Respiratoire 1997; 14:523-531.
- [3] Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire n°47. Mortalité par asthme en France métropolitaine, 1980-1999. 2004.
- [4] Vitte J, Claver J, Blank U, La dégranulation mastocytaire : état des connaissances 2012 ; 52:340-344.
- [5] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail [En ligne]. <http://www.anses.fr>. Consulté le 06.08.2012.
- [6] Bernardy A, Taylard A, Tunon de Lara J.M. IgE spécifiques et histamino-libération. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 1996 ; 36:884-888.
- [7] Sasaki Y, Ihara K, Ahmed S, *et al.* Lack of association between atopic asthma and polymorphisms of the histamine H1 receptor, histamine H2 receptor, and histamine-methyltransferase genes 2005; 51:238-240.
- [8] Maslinski C, Fogel WA. Catabolisme of histamine. Handbook of Experimental Pharmacology 1991; 97:165-189.
- [9] Anthony J. Trevor, Bertram G. Katzung, Susan B. Masters. Katzung's Pharmacology: Examination and Board Review 9th Edition 2010;151-159.

- [10] Dumoulin M, Martin K, Titier K, Molimard M, Moore N. Cardiotoxicité des antihistaminiques de deuxième génération. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 2006; 46:392-401.
- [11] Thériaque [En ligne]. <http://www.theriaque.org>, consulté le 04/03/2012.
- [12] Product Information: Phenergan® tablets, suppositories, promethazine HCl tablets. Wyeth Pharmaceuticals Inc, Philadelphia, PA. 2004.
- [13] Wood C, Manno J, Manno B, *et al.* Side effects of antimotion sickness drugs. Aviat Space Environ Med. 1984; 55:113-116.
- [14] Dollberg S, Hurvitz H, Kerem E, *et al.* Hallucinations and hyperthermia after promethazine ingestion. Acta Paediatric Scand 1989; 78:131-132.
- [15] Kalikow KT, Kisco M. Drug-induced hallucinations. J Am Acad. Child Adolescent Psychiatry 1988; 27:141-141.
- [16] Alisky JM. Can chlorpheniramine cause serotonin syndrome? Singapore Med. J 2006; 47:1014.
- [17] Passalcqua G, Bousquet J, Bachert C, Church MK, Bindsley-Jensen C, Nagy L, *et al.* The clinical safety of H1-receptor antagonists. Ann Allergy 1996; 51:666-675.
- [18] Craft TM. Torsade de pointes after astemizole overdose. Br Med J 1986; 292(6521):660-660.
- [19] Wood SG, John BA, Chasseaud LF, *et al.* The metabolism and pharmacokinetics of 14C-cetirizine in humans. Ann Allergy 1987; 59:31-34.
- [20] Brik A, Tashkin DP, Gong H J, *et al.* Effect of cetirizine, a new histamine H1 antagonist, on airway dynamics and responsiveness to inhaled histamine in mild asthma. Clin Immunology 1987; 80:51-56.

- [21] Spicak V, Dab I, Hulhoven R, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cetirizine in infants and toddlers. *Clin Pharmacology* 1997; 61:325-330.
- [22] Sale ME, Barbey JT, Woosley RL, *et al.* The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin Pharmacol* 1994; 56:295-301.
- [23] Benedetti MS, Plisnier M, Kaise J, *et al.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C] levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol* 2001; 57:571-582.
- [24] Product Information: XYZAL® oral solution, levocetirizine dihydrochloride oral solution. UCB , Inc, Smyrna, GA, 2008.
- [25] Product Information: Allegra®, fexofenadine hydrochloride (capsules, tablets). Aventis Pharmaceuticals, Kansas City, MO, 2000.
- [26] Banfield C, Gupta S, Marino M, *et al.* Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:311-318.
- [27] Lippert C, Ling J, Brown P *et al.* Mass balance and pharmacokinetics of fexofenadine HCl in healthy, male volunteers. *Pharm Res* 1996; 12:390.
- [28] Product Information: Claritin®, loratadine. Schering Corporation, Kenilworth, NJ. 2000.
- [29] Yumibe N, Huis K, Chen KJ, *et al.* Identification of human liver cytochrome P450 involved in the microsomal metabolism of the antihistaminic drug loratadine (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1994; (suppl):234.
- [30] Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001; 56:7-13.
- [31] Gupta S, Padhi D, Banfield C, *et al.* The effect of food on the oral bioavailability of desloratadine. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 104:386 (abstract 1129).

- [32] Yumibe N, Huie K, Chen K-J, *et al.* Identification of human liver cytochrome P450 enzymes that metabolize the nonsedating antihistamine loratadine: formation of descarboethoxyloratadine by CYP3A4 and CYP2D6. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:165-172.
- [33] Mesnil F, Dubruc C, Mentre F, *et al.* Pharmacokinetic analysis of mizolastine in healthy young volunteers after single oral and intravenous doses: non compartmental approach and compartmental modeling. *J Pharmacokinet Biopharmaceut* 1997; 25:125-147.
- [34] Rosenzweig P, Thebault JJ, Caplain H, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of mizolastine (SL 85.0324), a new nonsedative H1 antihistamine. *Ann Allergy* 1992; 69:135-139.
- [35] Simons FER. Mizolastine: antihistaminic activity from preclinical data to clinical evaluation. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(suppl 1):3-8.
- [36] Deschamps C, Dubruc C, Mentre F, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of mizolastine in healthy volunteers with an indirect response model. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:647-657.
- [37] 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.
- [38] Wiseman LR, Faulds D. Ebastine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996; 51:260-277.
- [39] Desager J-P, Horsmans Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of H(1)-antihistamines. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:419-432.
- [40] Bruttmann G, Pedrali P, Arendt C, *et al.* Protective effect of cetirizine in patients suffering from pollen asthma. *Ann Allergy* 1990; 64:224-228.

- [41] Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76:440-446.
- [42] Davies BH, Mullins J, Couch HA. Prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: a comparison of cetirizine (Zirtek) and terfenadine (Triludan). Clin Trials J 1989; 26:100-107.
- [43] Menardo J-L, Horak F, Danzig MR, *et al*. A review of loratadine in the treatment of patients with allergic bronchial asthma. Clin Ther 1997; 19(6):1278-1293.
- [44] Wessel F, Marazzi P, Soto-Roman L, *et al*. The effect of the nonsedating antihistamines loratadine and terfenadine on seasonal allergic rhinitis in patients with controlled bronchial asthma. Adv Ther 1997; 14(4):199-208.
- [45] Affrime M, Banfield C, Gupta S, *et al*. Effect of race and sex on single and multiple dose pharmacokinetics of desloratadine. Clin Pharmacokinet 2002; 41(1):21-28.
- [46] Rosenberg MA, Cohen A, Padhi D, *et al*. Multiple-dose pharmacokinetics of desloratadine in subjects differing in race and gender. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(1 pt 2):386 (abstract 1127).
- [47] Brostoff J, Fitzharris P, Dunmore C, *et al*. Efficacy of mizolastine, a new antihistamine, compared with placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Allergy 1996; 51:320-325.
- [48] Leynadier F, Bousquet J, Murrieta M, *et al*. Efficacy and safety of mizolastine in seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76:163-168.
- [49] Gehanno P, Bremard-Oury C, Zeisser P: Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 1996; 76: 507-512.

- [50] Simons FER, Bergman JN, Watson WTA, *et al.* Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanisms: the clinical pharmacology of fexofenadine in children. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1062-1064.
- [51] Simons FER, Watson WTA, Simons KJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ebastine in children. *J Pediatric*. 1993; 122:641-646.
- [52] Snyder SH, Snowman AM. Receptor effects of cetirizine. *Ann Allergy* 1987; 59:4-8.
- [53] Hendeles L. Cetirizine: A new antihistamine with minimal sedation. *Pharmacotherapy*. 1996; 16:967-968.
- [54] Wasserman S. Histamine and the preclinical pharmacology of cetirizine. *Ann Allergy* 1987; 59:1-3.
- [55] Prod Info ZYRTEC® oral tablets, chewable oral tablets, oral syrup. 2006.
- [56] Curran MP, Scott LJ, Perry CM. Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. *Drugs* 2004; 64:523-561.
- [57] Falliers CJ, Brandon ML, Buchman E, Connell JT, Dockhorn R, Leese PT, Miller J, Wasserman S, Zeterberg JM, Altman R, Love S, Samuels LL. Double-blind comparison of cetirizine and placebo in the treatment of seasonal rhinitis. *Ann Allergy* 1991 ; 66:257-262.
- [58] Rajput A, Baerg K. Cetirizine-induced dystonic movements. *Neurology*. 2006; 66:143-144.
- [59] Mansmann Jr. HC, Altman RA, Berman BA, Buchrnan E, Dockhorn RJ, Leese PT, Love SJ, Middleton Jr E. Efficacy and safety of cetirizine therapy in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1992 ; 68:348-353.
- [60] Vidal [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit: cétirizine. <http://www.vidal.fr>. Consulté le 11.12.2012.

- [61] Fong DG, Angulo P, Burgart LJ, Lindor KD. Cetirizine induce cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31(3):250-253.
- [62] Watanabe M, Kohge N, Kaji T. Severe hepatitis in a patient taking cetirizine. *Ann Intern Med* 2001; 135:142-143.
- [63] Day JH, Ellis AK, Rafeiro E. Levocetirizine : a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic doscorders. *Drugs Today* 2004; 40:415-421.
- [64] Devalia JL, De Vos C, Hanotte F, *et al*. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and UCB 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; 56:50-57.
- [65] Wang DY, Hanotte F, De Vos C, *et al*. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; 56:339-343.
- [66] 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. *Intern J Clin* 2004; 58(2):109-118.
- [67] Vidal [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : lénocétirizine. <http://www.vidal.fr>. Consulté le 11.12.2012.
- [68] Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M, Crijns HJGM. QT lengthening and life threatening arrhythmias associated with fexofenadine. 1999; 353:980.
- [69] Vermeeren J, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:306-311.
- [70] Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drugs* 1998; 55(2):269-74.

- [71] Roman IJ, Kassem N, Gural RP, *et al.* Suppression of histamine-induced wheal response by loratadine (SCH 29851) over 28 days in man. Ann Allergy 1986; 57:253-256.
- [72] Dockhorn RJ, Bergner A, Connell JT, *et al.* Safety and efficacy of loratadine (SCH-29851): a new non-sedating antihistamine in seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy 1987; 58:407-411.
- [73] Kreutner W, Chapman RW, Gulbenkian A, *et al.* Antiallergic activity of loratadine, a non-sedating antihistamine. Allergy 1987; 42:57-63.
- [74] Bousquet J, Czarlewski W, Danzig MR. Antiallergic properties of loratadine: a review 1995; 12(5):283-298.
- [75] Kuchar DL, Walker BD, Thorburn CW. Ventricular tachycardia following ingestion of a commonly used antihistamine. Med J 2002; 176:429-430.
- [76] Salmun LM, Herron JM, Banfield C, *et al.* The pharmacokinetics, electrocardiographic effects, and tolerability of loratadine syrup in children aged 2 to 5 years. Clin Ther 2000; 22:613-621.
- [77] Alexander M, Small P, Thomson D. Efficacy and tolerability of cetirizine, loratadine and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR): a Canadian multicenter study. J Allergy Clin Immunol 1994; 93(part 2):163.
- [78] Monroe E, Bernstein D, Fox R *et al.* Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria. Arzneimittelforschung 1992; 42:1119-1121.
- [79] Adelsberg BR. Sedation and performance issues in the treatment of allergic conditions. Arch Intern Med 1997; 157(5):494-500.
- [80] Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine 2008; 47:217-230.

- [81] Simons FER, Simons KJ. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(5):329-352.
- [82] Radwanski E, Hilbert J, Symchowicz S, *et al.* Desloratadine: multiple-dose pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:530-533.
- [83] Hey J, Anthes J, Barnett A, *et al.* Preclinical cardiovascular and CNS safety profile of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1-receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 104(1 pt 2):383.
- [84] Handley DA, McCullough JR, Fang Y *et al.* Descarboethoxyloratadine, a metabolite of loratadine, is a superior antihistamine. *Proceedings of the Annual Meeting Am Coll Allergy, Asthma & Immunol* 1996; 3:65.
- [85] Gupta S, Kantesaria B, Banfield C, *et al.* Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64:174-184.
- [86] Product Information: CLARINEX® tablets, desloratadine tablets. Schering-Plough, Kenilworth, NJ, 2002.
- [87] Banfield C, Padhi D, Glue P, *et al.* Electrocardiographic effects of multiple high doses of desloratadine. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:280.
- [88] Spangler DL, Brunton S. Efficacy and central nervous system impairment of newer-generation prescription antihistamines in seasonal allergic rhinitis. *South Med J* 2006; 99:593-599.
- [89] Vidal [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : desloratadine. <http://www.vidal.fr>. Consulté le 11.12.2012.
- [90] Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, Gillen M, Roberts DJ. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines : ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(Suppl 3):200-205.

- [91] Roberts DJ. A preclinical overview of ebastine. Studies on the pharmacological properties of a novel histamine H(1) receptor antagonist. *Drugs* 1996; 52(suppl 1):8-14.
- [92] Fujii T, Tanaka K, Matsumoto S, *et al.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]ebastine after repeated oral administration in rats. *Arzneimittelforschung* 1994; 44:538-543.
- [93] Tamai I, Kido Y, Yamashita J, Sai Y, Tsuji A. Blood-brain barrier transport of H1-antagonist ebastine and its metabolite carebastine. *J Drug Target*. 2000; 8: 383-393.
- [94] Campbell A, Michel F-B, Bernard-Oury C, *et al.* Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs*. 1996; 52(suppl 1):15-19.
- [95] 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; 5:153-158.
- [96] Vincent J, Sumner DJ, Reid JL. Ebastine: the effect of a new anti- histamine on psychomotor performance and autonomic responses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26:503-508.
- [97] Hurst M, Spencer CM. Ebastine: an update of its use in allergic disorders. *Drugs* 2000; 59:981-1006.
- [98] Hindmarch, Shamsi Z. The effects of single and repeated administration of ebastine on cognition and psychomotor performance in comparison to triprolidine and placebo in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2001; 17:273-281.
- [99] Vidal [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : ébastine. <http://www.vidal.fr>. Consulté le 11.12.2012.
- [100] Leynadier F, Bousquet J, Murrieta M, *et al.* Efficacy and safety of mizolastine in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:163-168.

- [101] Benavides J, Schoemaker H, Dana C, *et al*. In vivo and in vitro interaction of the novel selective histamine H1 receptor antagonist mizolastine with H1 receptors in the rodent. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:551-558.
- [102] Pinquier JL, Caplain H, Cabanis MJ, *et al*. Inhibition of histamine-induced skin wheal and flare after 5 days of mizolastine. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:72-78.
- [103] Bachert C, Vovolis V, Margari P, Murrieta-Aguttes M, Santoni JP. Mizolastine in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a European clinical experience with 5408 patients managed in daily practice. *Allergy* 2001; 56:653-659.
- [104] Lorette G, Giannetti A, Pereira RS, Leynadier F, Murrieta-Aguttes M. One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. URTOL study group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14 (2):83-90.
- [105] Rosenzweig P, Patat A. Lack of behavioural toxicity of mizolastine: a review of the clinical pharmacology studies. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(Suppl 3):156-162.
- [106] Persson HE, Sjoberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:205-213.
- [107] Kevin MJ. Advanced Group Life Support: Approche structurée d'urgence Pédiatrique. Advanced Life Support pédiatrique, 5e édition. Oxford: Blackwell Publishing. 2011:14-18.
- [108] Luscombe M, Owens B, Burke D. Weight estimation in paediatrics: a comparison of the APLS formula and the formula 'Weight=3(age)+7'. *Emerg Med J* 2011; 28:590-593.
- [109] Hansen JJ, Feilberg Jorgensen NH. Accidental cetirizine poisoning in a four-year-old boy. *Ugeskr Laeger* 1998; 160(41):5946-5947.
- [110] Yap YG, Camm AJ. Potential cardiac toxicity of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17:389-419.

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

[112] Russel T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:612-621.

[113] E Aksakal, T Ulus, H Ta, T Ocak, S Sevimli. Prolonged QT interval after fexofenadine overdose in the presence of hypokalemia and hypocalcaemia. *Hong Kong J. Emerg Med* 2010; 17:75-78.

[114] Cobb DB. *et al.* High-dose loratadine exposure in a six-year-old-child *Veterinary & Human Toxicology* 2001; 43:163-164.

[115] Bruttman G, Charpin D, Germouth J, Horak F, Kunkel G, Wittmann G. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:411-416.

[116] Spangler DL, Brunton S. Efficacy and central nervous system impairment of newer-generation prescription antihistamines in seasonal allergic rhinitis. *South Med J* 2006; 99(6):593-599.

[117] Gokel Y, Satar S and A Sebe. Loratadine toxicity, *The American Journal of Emergency Medicine* 2000; 18(5):639-640.

[118] Gillen MS, Miller B, Chaikin P, Morganroth J. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(2):201-204.

[119] 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.

[120] 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.

[121] Delauche-Cavallier MC, Chaufour S, Guerault E, Lacroix 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.

[122] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [En ligne]. Rapport d'expertise : Vente de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : Chiffres clés 2010. Septembre 2011. <http://www.AFSSAPS.fr>. Consulté le 04.06.2012.

[123] Spertini F, Sauty A, Leimgruber A. Allergologie. Revue Médicale Suisse 2002; 2374 :6-11.