

2013-2014

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Antihistaminiques de  
deuxième génération:  
Etude rétrospective des cas  
de surdosage du Centre  
antipoison d'Angers**

**ROUXEL ERWANN** |

Né le 4 décembre 1987 à LE MANS (72)

Sous la direction de |  
Mme Marie Bretaudeau Deguigne

Membre du jury :

Président : Mme LANDREAU  
Directeur : Mme BRETAUDEAU DEGUIGNE  
Co-Directeur : Mme PECH  
Membre : Mme LAGARCE

Soutenue publiquement le :  
11 JUIN 2014



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

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

le 20 / 05 / 2014

# LISTE DES ENSEIGNANTS

## Département Pharmacie

### ***PROFESSEURS***

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

### ***Disciplines***

### ***PAST***

BRUNA Étienne	Industrie
---------------	-----------

### ***Disciplines***

### ***MAITRES DE CONFERENCES***

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
CORVEZ Pol	Communication - Sémiologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILET David	Chimie Analytique

### ***Disciplines***

**MAITRES DE CONFERENCES****Disciplines**

HELESBEUX Jean-Jacques

Chimie Organique

LANDREAU Anne

Botanique

LARCHER Gérald

Biochimie

MALLET Marie-Sabine

Chimie Analytique et Bromatologie

MAROT Agnès

Parasitologie et Mycologie médicale

PECH Brigitte

Pharmacotechnie

ROGER Émilie

Pharmacotechnie

SCHINKOVITZ Andréas

Pharmacognosie

TRICAUD Anne

Biologie Cellulaire

**A.H.U.****Disciplines**

SPIESSER-ROBELET Laurence

Pharmacie clinique et  ducation Thérapeutique

**PRCE (Professeurs certifiés  
affectés dans l'enseignement  
supérieur)****Disciplines**

GENARD Nicole

Anglais

**ATER (Assistants Enseignement  
Supérieur et Recherche).****Disciplines**

DESHAYES Caroline

Bactériologie

PACE Stéphanie

Biophysique - Biostatistiques

**Département ISSBA****PROFESSEURS****Disciplines**

BOURY Franck

Biophysique

CALENDA Alphonse

Biologie Moléculaire - Biotechnologie

MAHAZA Chetaou

Bactériologie - Virologie

MAURAS Geneviève

Biologie Cellulaire

**MAITRES DE CONFERENCES****Disciplines**

BATAILLE Nelly

Biologie Cellulaire et Moléculaire

BILLAUD Sandrine

Immunologie - Parasitologie

CALVIGNAC Brice

Génie des procédés bioindustries

DUBREUIL Véronique

Chimie Analytique

GIRAUD Sandrine  
MILTGEN-LANCELOT Caroline  
OGER Jean-Michel  
RICHOMME Anne-Marie

Biologie moléculaire et cellulaire  
Management, gestion des organisations de santé  
Chimie  
Valorisation des substances naturelles

***PRAG (Professeurs Agrégés)***

***Disciplines***

HANOTTE Caroline  
ROUX Martine

Economie – Gestion  
Espagnol

***PRCE***

***Disciplines***

***(Professeurs certifiés affectés  
dans l'enseignement supérieur)***

LECOMTE Stéphane  
MEENTS Ulrike

Anglais  
Allemand

***PAST***

***Disciplines***

DIDIER Alain  
BERGER Virginie  
BLOUIN Laurence  
DELOUIS Anne-Laure  
MASSOT Odile  
MATHIEU Éric  
POURIAS Marie-Annick  
VERBORG Soisik

Systèmes d'information santé  
Sûreté de fonctionnement des études cliniques  
Management des structures des soins  
Prévention des risques et sécurité  
Prévention des risques, ingénierie bâtiment  
Ingénierie de projets dans les domaines de santé  
Projets professionnels – Formation continue  
Management - Qualité

## REMERCIEMENTS

A Madame LANDREAU, Maitre de conférences et Professeur de botanique et mycologie à la faculté de pharmacie d'Angers, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame BRETAEU DEGUIGNE, Pharmacien et Praticien hospitalier au CHU d'Angers pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps et l'aide que vous m'avez accordés. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Je garderai un excellent souvenir de mon passage au Centre Antipoison d'Angers.

A Madame PECH, Maitre de conférence en Pharmacotechnie à la faculté de pharmacie d'Angers, pour avoir accepté de co-diriger ce travail. Merci de m'avoir suivi et accompagné tout au long de mes études.

A Madame LAGARCE, Pharmacien et Praticien hospitalier au CHU d'Angers, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury pour cette thèse.

# SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculte, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probite et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilitè et mes devoirs envers le malade et sa dignite humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprise de mes confrères si j'y manque.*

# ABBREVIATIONS

AH1 : antihistaminique H1.

ALAT : Alanine amino transférase.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ASAT : Aspartate amino transférase.

BHE : Barrière hémato encéphalique.

BNCI : Base nationale des cas d'intoxications.

Ca<sup>2+</sup> : ion calcium.

CAPTIV : Centre antipoison et de toxico-vigilance.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CNIL : Commission nationale informatique et liberté.

DSI : Dose supposée ingérée.

ECG : Electrocardiogramme.

IgE : immunoglobuline de type E.

Kg : Kilogramme.

Mg : Milligramme.

PSS : Poisoning Severity Score.

QT : Intervalle visible sur un tracé d'électrocardiogramme.

VO : Voie orale.



# ERWANN ROUXEL

## TITRE: ANTIHISTAMINIQUES DE DEUXIEME GENERATION: ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS DE SURDOSAGE DU CENTRE ANTIPOISON D'ANGERS

### RÉSUMÉ

La pathologie allergique est considérée comme étant la quatrième maladie mondiale. La réponse thérapeutique classique au mécanisme allergique est la prescription d'antihistaminiques. Malgré la large utilisation des antihistaminiques de seconde génération, aucune dose toxique n'a été déterminée. Les objectifs de cette étude étaient de faire une mise au point sur la toxicité de ces derniers 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. 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 entre le 01/01/2001 et le 31/12/2011. La gravité des intoxications a été évaluée selon le Poisoning Severity Score (PSS). Les intoxications étaient globalement bénignes. Cette étude a permis de déterminer des doses maximales sans effets, en dessous desquelles l'intoxication est asymptomatique ou bénigne.

**Mots-clés :** allergie, antihistaminique, surdosage, toxicité, cétirizine, lévocétirizine, loratadine, desloratadine, ébastine, mizolastine, fexofénadine.

## TITLE: SECOND GENERATION ANTIHISTAMINIC : RETROSPECTIVE STUDY OF OVERDOSAGE CASES IN ANGERS POISON CENTER

### ABSTRACT

Allergies is considered the fourth illness around the world. Usually, antihistaminic are prescribed against this allergic mechanism. Even though second generation antihistaminic are widely use, no toxic dose has been determined. This study's objectives were to focus on antihistaminics' toxicity in acute, accidental, or voluntary overdosage situation, and to propose recommendations about medical management according to supposed ingested dose. This is a retrospective and observational study of human cases mono-exposed to second generation antihistaminic, registered in Intoxications Cases National. Data base, between 01.01.2011 and 12.31.2011. Intoxications severity was evaluated according to the Poisoning Severity score (PSS). Maximal doses without effect have been determined by this study. Below these maximal doses, the intoxication is asymptomatic or minor.

**Keywords :** Allergy, antihistaminic, overdose, toxicity, cetirizine, levocetirizine, loratadine, desloratadine, ebastine, mizolastine, fexofenadine.

