



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Note brève

Effets adverses des traitements de l'allergie respiratoire : y a-t-il un échappement thérapeutique aux anti-H1 ?

Adverse effects of drugs for respiratory allergy: Is this related to chronic use of anti-H1 drugs?

M. Lapeyre-Mestre¹

UMR 1027 Inserm, service de pharmacologie médicale et clinique, CIC 1436, faculté de médecine, pharmacoépidémiologie, université Paul-Sabatier,
CHU de Toulouse, 37, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

Reçu le 12 janvier 2015 ; accepté le 15 février 2016

Mots clés : Antihistaminiques H1 ; Tolérance pharmacologique ; Effet atropinique ; Perte d'efficacité ; Effets indésirables médicamenteux

Keywords: H1 antihistamines; Tolerance; Atropine; Lack of efficacy; Adverse drug events

Voilà plus d'un siècle qu'ont été décrits les effets physiologiques et pathologiques de l'histamine. Les premiers médicaments anti-H1 ont été introduits dans les années 1950 en pratique clinique, et sont désormais largement utilisés dans le traitement de diverses manifestations d'origine allergique. Ces médicaments, appelés à tort « anti-histaminiques », exercent leurs effets en bloquant de manière compétitive les effets H1 de l'histamine sur ses récepteurs H1 et plus particulièrement l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses. Du fait de ce mécanisme d'action, ils ne s'opposent donc pas aux réactions antigène-anticorps, ni à la libération d'histamine [1]. En raison de cette action limitée, il est difficile de qualifier cette classe de médicaments d'« anti-allergique », puisqu'ils n'ont aucune action sur les mécanismes à l'origine des réactions allergiques. On sépare classiquement les antihistaminiques H1, selon leur ancienneté, avec les anti-H1 de 1^{re} génération (alimémazine, bromphéniramine, cyproheptadine, méquitazine, prométhazine, ...), passant la barrière hémato-encéphalique, et responsables d'effets centraux, dont la sédation, et les antihistaminiques de 2^e génération (bilastine, cétirizine et lévocétirizine, loratadine et desloratadine, ébastine, fexofénadine, mizolastine et rupatadine), présentant moins d'effets latéraux, donc moins de sédation, ou d'effets atropiniques ou d'hypotension. Les antagonistes H1 de 1^{re} génération présentent de nombreux effets non

imputables au blocage des effets de l'histamine [1]. Ceci pourrait être dû à la similitude de structure avec les médicaments agissant sur le récepteur muscarinique, sur le récepteur α -adrénergique, sur les récepteurs de la sérotonine, sur les canaux potassiques.

Certains médicaments présentent des effets sur les médiateurs de la réaction allergique : inhibition de la migration des polynucléaires éosinophiles (cétirizine) ou neutrophiles (mizolastine), inhibition de la libération des médiateurs, par les mastocytes (mizolastine, méquitazine) ou inhibition de la synthèse et de l'excrétion de ces médiateurs par les mastocytes et les basophiles, en particulier par la suppression de la mobilité du calcium intracellulaire (oxatomide).

Les recommandations de l'Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma en collaboration avec l'OMS incluent l'éviction de l'allergène, des médicaments, l'immunothérapie spécifique, ou encore l'éducation thérapeutique [2]. Les anti-H1 de 2nde génération représentent un traitement médicamenteux de 1^{re} intention, en parallèle avec les corticoïdes par voie nasale, puis en 2^e intention, en association avec les corticoïdes locaux, plus ou moins des décongestionnants nasaux. En pratique clinique, les patients atteints de rhinite allergique et traités par antihistaminiques H1 présentent en général une efficacité initiale, puis un échappement et la nécessité de changer de médicament. Quels sont les raisons de cet échappement, et quels sont les mécanismes mis en jeu ?

La tolérance correspond à la diminution des effets sur l'organisme d'une dose fixe d'une substance (médicamenteuse) au fur et à mesure que l'on répète son administration. Ce phénomène conduit à accroître les doses pour obtenir le même effet.

Adresse e-mail : maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr

¹ Site web : <http://www.u1027.inserm.fr/>.

Pour les antihistaminiques H1, le phénomène de tolérance est observé notamment avec les médicaments de 1^{re} génération, souvent disponibles en automédication, en raison de leurs effets psycho-actifs non négligeables (sédation, effet atropinique); cette tolérance peut conduire à un usage abusif, voire à une pharmacodépendance [3]. Dans les études cliniques chez l'adulte des antihistaminiques H1 de 2^e génération, de 2 à 5 % des patients sous médicament (azélastine, olopatadine, lévocétirizine, desloratadine, fexofénadine) ont interrompu le médicament et sont sortis d'essai pour effet indésirable médicamenteux [4]. Chez l'enfant, à partir des données de 16 essais contre placebo pour lesquels l'information sur les sorties d'essai était disponible, 19 % des patients du groupe traité (cétirizine, lévocétirizine, desloratadine, azélastine, fexofénadine) et 23 % du groupe placebo ont interrompu l'étude (3,1 % pour effets indésirables dans le groupe médicament actif et 4,7 % dans le groupe placebo). Dans les données de pharmacovigilance, quelques observations d'inefficacité sont rapportées (sous dexchlorphéniramine, oxatomide, desloratadine), mais on peut suspecter une sous-notification importante dans ce domaine.

Des essais cliniques de qualité méthodologique correcte ont montré que les antihistaminiques de 2nde génération étaient efficaces par rapport au placebo, avec une sécurité d'emploi acceptable, en améliorant de nombreux symptômes, chez l'adulte et aussi chez l'enfant, dans la rhinite saisonnière, la rhinite chronique et l'urticaire [4]. Des auteurs suggèrent un effet anti-inflammatoire propre de certains antihistaminiques H1, par l'intermédiaire de la diminution des concentrations d'ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) sous cetirizine, oxatomide, loratadine. . . , de VCAM (vascular cellular adhesion molecule) sous levocetirizine, ou de diminution des cellules inflammatoires (eosino, neutrophiles). Par ailleurs, ces effets seraient plus importants chez des patients traités en continu, par rapport à ceux traités à la demande [5], mais le peu d'études ayant envisagé une comparaison directe des nouveaux antihistaminiques H1 entre eux ne permet pas de mettre en exergue un produit plus qu'un autre [6].

La plupart des études ont inclus un petit nombre de sujets (de 20 à quelques centaines 300–600) pendant une très courte durée (en général 2 semaines, parfois 4, exceptionnellement quelques mois). À l'inverse, il n'existe pas de données suggérant un intérêt de ces médicaments dans la prévention de l'asthme [6], ni dans la toux chez l'enfant, compte tenu des risques d'effets indésirables dans cette population [6,7]. Par ailleurs, si la plupart des médicaments évalués améliorent les symptômes à court terme,

on observe une recrudescence des effets à l'arrêt du médicament, même si des données sur la qualité de vie suggèrent un maintien de l'effet à 6 semaines. Un autre élément à prendre en compte concerne la proportion de sujets améliorés partiellement ou complètement sous traitement, ces données étant peu présentées dans les études cliniques qui comparent plus communément les variations moyennes de scores de différents symptômes.

En conclusion, on ne peut pas exclure un phénomène de tolérance, comme observé avec les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération. Néanmoins, des observations plus rares ont été rapportées avec des produits de 2^e génération, présentant un risque d'effet psychoactif moins important. Chez les patients allergiques traités au long cours pour rhinite allergique, les antihistaminiques H1 de 2^e génération sont d'efficacité à court terme prouvée. Pour les manifestations persistantes, chez des patients nécessitant une prise en charge en continu, la question de l'absence d'efficacité au long cours se pose, en raison d'un effet anti-inflammatoire probablement insuffisant.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Simons F, Simons K. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139–50.
- [2] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):466–76.
- [3] Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS One* 2013;8(10):e76499.
- [4] Carson S, Lee N, Thakurta S. Drug class review: newer antihistamines: final report. Oregon Evidence-based Practice Center; 2010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50558/>.
- [5] Montoro J, Sastre J, Jáuregui I, Bartra J, Dávila I, del Cuvillo A, et al. Allergic rhinitis: continuous or on demand antihistamine therapy? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17(Suppl. 2):21–7.
- [6] Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304446>.
- [7] Chang AB, Peake J, McElrea MS. Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005604.