REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Fexofénadine : un nouvel anti-H1 Facteurs prédictifs de l'efficacité dans la rhinite allergique

J. BOUSQUET

RÉSUMÉ

Les antihistaminiques ont été découverts en 1936 par Staub et Bovet. Depuis 60 ans, de nombreuses molécules ont été synthétisées pour réduire les effets sédatifs et anticholinergiques et augmenter l'activité anti-H1. Depuis 1988, on a découvert que certains antihistaminiques avaient des effets cardiotoxiques. Il ne s'agit pas d'un effet de classe, mais de propriétés particulières à certains produits. La fexofénadine, métabolite actif de la terfénadine, représente le dernier antihistaminique développé. Cette molécule a des propriétés pharmacologiques intéressantes, car elle n'est pas métabolisée par le foie, n'a aucun effet sur la fibre cardiaque et a des propriétés anti-H1 au moins équivalentes à celles de la terfénadine. Plusieurs études ont été réalisées dans la rhinite allergique saisonnière. En particulier, une très large étude européenne montre que la fexofénadine à la dose de 120 mg une fois par jour est plus efficace que le placebo et est aussi efficace que la cétirizine. L'innocuité de la fexofénadine a été démontrée. En particulier, il n'y a pas d'allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme. L'analyse des patients répondeurs à la fexofénadine montre que les patients ayant une rhinite sévère ont une meilleure réponse au traitement que ceux qui ont une symptomatologie modérée. Par ailleurs, les patients ayant une rhinorrhée et des éternuements sévères répondent mieux que ceux qui ont une obstruction importante. Ces données confirment les propositions du Consensus International sur la rhinite, publié en 1994, qui suggère que les antihistaminiques par voie orale représentent le traitement de première intention de la rhinite allergique saisonnière. Par contre, ce même consensus propose d'associer une corticothérapie locale lorsque les symptômes deviennent plus sévères ou lorsqu'il existe une obstruction nasale.

MOTS-CLÉS : Fexofénadine – Anti-H1 – Rhinite allergique.

SUMMARY

Fexofenadine : a new H1 histamine receptor antagonist. Predictive factors of efficacy in allergic rhinitis. – Antihistaminics were discovered in 1936 by Staub and Bovet. Over the last 60 years, many molecules have been synthesized to reduce the anticholinergic and sedative effects and to increase the H1 histamine receptor antagonist activity. Since 1988, it has been found that some antihistaminic agents exert cardiotoxic effects. This is not a class effect, but particular properties of certain molecules. Fexofenadine, the active metabolite of terfenadine, is the most recently developed antihistaminic. This molecule has valuable pharmacological properties, as it is not metabolized by the liver, has no effect on myocardial fibres and exerts H1 histamine receptor antagonist properties at least equivalent to those of terfenadine. Several studies have been conducted in seasonal allergic rhinitis. In particular, a very large-scale European study showed that fexofenadine 120 mg once a day, is more effective than placebo and as effective as cetirizine. The safety of fexofenadine has also been demonstrated. In particular, there is no lengthening of the QT interval on the electrocardiogram. Analysis of patients responding to fexofenadine shows that patients with severe rhinitis have a better response to treatment than those with only moderate symptoms. Patients with rhinorrhoea and severe sneezing also respond better than those with severe nasal obstruction. These data confirm the proposals of the International Consensus on rhinitis, published in 1994, which suggested that oral antihistaminics represent the first-line treatment of seasonal allergic rhinitis. On the other hand, this same consensus proposed the combination of topical corticosteroid therapy in the case of more severe symptoms or in the presence of nasal obstruction.

KEY-WORDS : Fexofenadine – H1 histamine receptor antagonist – Allergic Rhinitis.

Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371, avenue du Doyen-Giraud, 34295 MONTPELLIER Cedex 5.

BOUSQUET J. – Fexofénadine : un nouvel anti H1. Facteurs prédictifs de l'efficacité dans la rhinite allergique. **Rev. fr. Allergol.**, 1998, **38** (5 bis), 516-520.

© *Expansion Scientifique Publications, 1998*

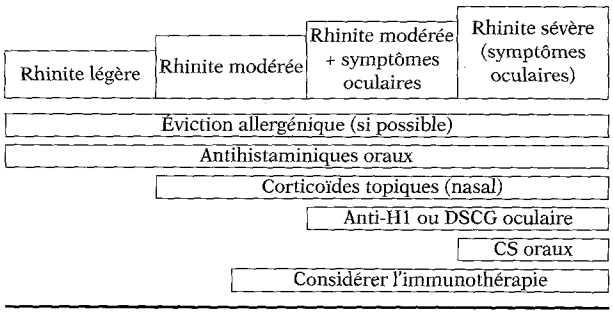
Quels étaient les enseignements du Consensus de 1994 [1] ?

En 1994, quand le Consensus international sur la rhinite s'était réuni, il n'y avait pas encore la fexofénadine, mais il y avait l'astémizole, la cétirizine, l'ébastine, la loratadine et la terfénadine, qui avaient été considérés comme les antihistaminiques de nouvelle génération.

Ces produits étaient estimés avoir des effets secondaires mineurs, ils étaient peu ou pas sédatifs, en général pas sédatifs sauf un, ils ne potentialisaient pas l'effet de l'alcool, cependant deux molécules posaient problème, en particulier au niveau de l'électrocardiogramme.

Enfin, ce Consensus indiquait que l'efficacité était démontrée assez rapidement, en moins de 3 heures, sauf pour l'astémizole, et que ces produits avaient en général une durée d'action sur le nycthémère.

TABLEAU I. – **Stratégie thérapeutique de la pollinose. Consensus international pour la Rhinite, Allergy 1994**



Si nous prenons ce même Consensus en fonction de la sévérité de la rhinite, entre rhinite légère, rhinite modérée, rhinite modérée avec des symptômes oculaires, et rhinite sévère, généralement toujours associée à des symptômes oculaires, il est évident que le premier traitement que l'on doit appliquer à un patient allergique est une éviction de l'allergène.

De plus, dans ce Consensus, il est clair que les antihistaminiques par voie orale représentent le traitement de première intention, ce qui n'est nécessairement pas le cas pour la rhinite perannuelle.

Enfin, si la rhinite s'aggrave ou est plus sévère, on associe des corticoïdes et des antihistaminiques topiques.

Dans le cas de symptômes oculaires, on associe des antihistaminiques ou du cromoglycate oculaire, et des corticoïdes par voie orale dans la rhinite sévère.

Sont omis un certain nombre de médicaments, car il faut en général avoir un schéma thérapeutique assez simple, mais ce schéma suit relativement bien le Consensus international. Des réunions se poursuivent avec Valéry Lund et Paul Van Cauwenberge, pour valider cette attitude thérapeutique qui a aussi été validée avec la fexofénadine.

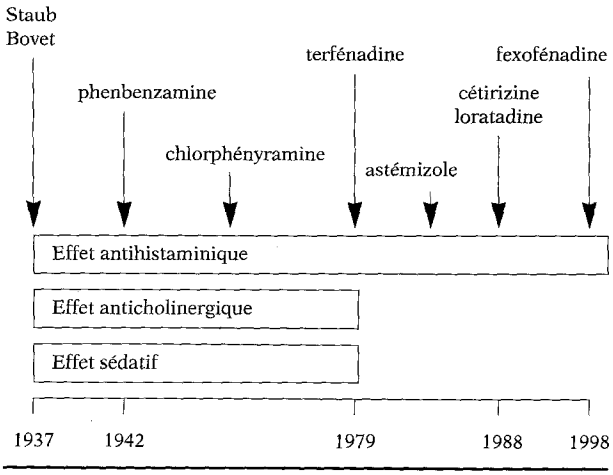
Enfin, l'immunothérapie spécifique peut être entreprise lorsque la rhinite est suffisamment sévère.

Quel est l'historique des anti-H1 ?

L'histamine avait été découverte en 1906 et le premier antihistaminique anti-H1 a été identifié par Staub et Bovet en 1937. Il faut cependant savoir que ces chercheurs à l'Institut Pasteur essayaient de trouver des médicaments ayant un effet anticholinergique, et que l'effet antihistaminique a été découvert par hasard.

Pendant un certain nombre d'années, à partir de la phenbenzamine, puis de la chlorphényramine, on a obtenu des produits que l'on a pu administrer chez l'homme parce qu'ils n'étaient pas trop toxiques. En particulier, on a augmenté l'effet antihistaminique, qui est devenu maintenant très puissant, on a pratiquement supprimé l'effet anticholinergique, on a réduit l'effet sédatif, et un certain nombre de molécules n'ont plus du tout d'effet sédatif.

TABLEAU II. – **Historique des antihistaminiques**



Les antihistaminiques, à partir de 1979, dont la terfénadine a été le chef de file, avaient un effet antihistaminique puissant, pas d'effet anticholinergique, pas d'effet sédatif. Les médicaments qui ont suivi présentaient des caractéristiques semblables.

Cependant, le problème sérieux qui s'est posé est la survenue de torsades de pointes, apparues à partir de 1986/88 avec la terfénadine. La torsade

1. Allergy International Consensus report on the diagnosis and management of *Rhinitis*, suppl., *19*, 49, 1994.

de pointe, de démonstration électrocardiographique, est faite d'abord d'un allongement de l'espace QT qui peut entraîner des tachycardies ventriculaires, et un certain nombre de patients, fort heureusement faible, sont décédés de torsades de pointes.

Le Consensus international avait d'emblée parfaitement déterminé le problème et avait écrit : « La terfénadine est efficace et, en général, bien tolérée, sauf dans le cas où il existe un risque de prolongation de l'espace QT qui présente un risque potentiel d'arythmie ventriculaire » (traduction in extenso).

On conseillait donc d'utiliser les doses recommandées, d'éviter les interactions médicamenteuses potentiellement cardiotonique, et de ne pas administrer le produit en cas d'insuffisance hépatique.

En février 1997, l'Agence Française du médicament a décidé de suspendre l'AMM de la terfénadine en attendant une réévaluation du rapport bénéfice/risque par la Communauté Européenne.

Contrairement à la terfénadine, la fexofénadine qui en est le métabolite actif, ne présente aucun potentiel cardiotoxique.

La fexofénadine est un antihistaminique puissant et bien toléré.

Quelles sont les propriétés pharmacologiques de ce produit ?

Premièrement, la fexofénadine a plus d'affinité pour le récepteur H1 que la terfénadine. C'est donc un antihistaminique qui est vraisemblablement plus puissant que la terfénadine.

Deuxièmement, les études pharmacologiques – elles ont été faites par Simons au Canada (*J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996) – montrent une réduction de l'érythème et de la papule, qui apparaît dès la première heure et qui persiste au cours des 24 heures.

On peut donc actuellement parfaitement cadrer l'efficacité du produit sur sa pharmacocinétique.

Les propriétés pharmacologiques sont simples :

La fexofénadine a une affinité supérieure à celle de la terfénadine pour le récepteur H1 de l'histamine. La fexofénadine est dépourvue de cardiotoxicité. Elle n'entraîne pas de prolongement de l'espace QT et n'a pas d'effet sur les canaux potassiques. Enfin, elle n'est pas métabolisée par le foie et le cytochrome P450 comme l'était la terfénadine, avec les interactions kétoconazole et érythromycine.

Un point essentiel est que la fexofénadine n'entraîne pas d'effet cardiaque. Les doses quotidiennes diennes de fexofénadine recommandées sont de 120 à 180 mg, et chez ces volontaires sains on a administré jusqu'à 800 mg sans qu'il y ait d'effet sur l'espace QT.

Il est donc absolument certain aujourd'hui, du moins chez le volontaire sain, que la fexofénadine, même à dose très forte, n'entraîne pas d'augmentation de l'espace QT.

Qu'en est-il chez le sujet allergique ?

Lorsque l'on a administré ce produit à des doses de 40, 60, 120 et 240 mg deux fois par jour pendant 14 jours, là non plus on n'a pas noté d'augmentation de l'espace QT.

On peut donc estimer aujourd'hui que la fexofénadine n'a pas d'effet au niveau de la fibre cardiaque, ce qu'il était essentiel de démontrer initialement.

Quelles sont l'efficacité et la sécurité de la fexofénadine ?

Une étude chez 842 patients ayant une rhinite allergique saisonnière a été réalisée en double insu avec des groupes parallèles [2]. Le traitement a consisté en un placebo, de la fexofénadine à 120 ou 180 mg une fois par jour, ou un antihistaminique de référence, la cétirizine 10 mg/j. Nous avons étudié la durée d'action des produits ainsi que leur efficacité sur le nycthémère.

Les patients recevaient pendant 3 à 5 jours un placebo et seuls ceux qui avaient un score symptomatique total indiquant une rhinite modérée ou sévère étaient randomisés pour recevoir un des traitements à l'essai. Ce score symptomatique n'incluait pas l'obstruction nasale, puisque l'on sait que les antihistaminiques sont moins actifs sur cette obstruction que sur les autres symptômes.

La durée du traitement était de 4 à 8 jours.

Les résultats portent à la fois sur le score symptomatique total des 24 heures et sur le score instantané à 24 heures étudiant pour le 1er l'efficacité sur l'ensemble du nycthémère et pour le 2e l'efficacité à la vallée juste avant la prise du produit.

Les patients recevant les 3 produits testés (fexofénadine 120 mg, 180 mg, ou cétirizine 10 mg) ont été significativement améliorés par rapport au placebo, cet effet se poursuivant sur les 24 heures. Il n'y a aucune différence significative entre les 3 produits actifs.

2. Stern M., Bloom M. – Fexofenadine HCl versus cetirizine as a once-daily treatment of seasonal allergic rhinites [Abstract 0105]. British Society of Allergy and Clinical Immunology, Manchester, UK, September 1996. Dossier AMM.

Quels sont les symptômes qui sont améliorés ?

L'obstruction nasale est modérément améliorée, mais elle est améliorée par les trois produits par rapport au placebo.

Les éternuements sont plus améliorés par les trois produits que par le placebo.

On retrouve le même effet sur la rhinorrhée, sur le prurit nasal et sur la conjonctivite.

Quels sont les effets secondaires ?

Le placebo, au temps 0, induisait 5 % de somnolence, on les retrouve au bout de 2 semaines. La fexofénadine 120 et 180 mg entraînent une diminution, mais très modérée, de la somnolence. La cétirizine, en inter-groupe, a entraîné une légère somnolence, mais il n'y avait pas de différence significative avec la fexofénadine étant donné l'écart-type important.

On peut donc dire que la fexofénadine n'entraîne pas de somnolence.

La dose de 120 mg est-elle une dose suffisante ?

Dans la première étude, on démontrait que la fexofénadine 180 mg et 120 mg sont proches. Dans une autre étude qui avait été réalisée préalablement, on montrait que la fexofénadine 120 mg et la fexofénadine 80 mg administrées en 1 prise quotidienne avaient un effet non différent pendant le nycthémère.

Cependant, il existait une différence à la vallée : juste avant la prise de produit ; c'est-à-dire que l'efficacité pendant les 30 minutes précédant la prise suivante n'est pas significative pour la fexofénadine 80 mg, alors qu'elle est significative pour la fexofénadine 120 mg. Au vu des résultats de ces deux études, la dose choisie a donc été de 120 mg.

Y a-t-il des différences entre ce produit et ceux qui sont déjà commercialisés, en particulier au niveau du score symptomatique total ?

Nous avons étudié les symptômes pris en compte dans une analyse de la littérature réalisée avec les docteurs Bernard Daury et Christine Safran. Dans toutes les études, éternuements, rhinorrhée et prurit pharyngé ont été analysés. Dans certaines études, mais assez rarement, l'obstruction nasale était aussi analysée. Dans d'autres études, les symptômes de conjonctivite étaient également analysés.

Il y a 45 études publiées dans la littérature avec les antihistaminiques habituels. 34 sont réalisées avec un score symptomatique total, 11 d'entre elles sans score symptomatique total, et il n'y a que 18 de ces études qui comportent un groupe placebo. Ce sont ces 18 études que nous avons analysées. La cétirizine 10 mg le matin ou le soir, l'ébastine 10 ou 20 mg, la loratadine 10 mg, et la terfénadine 60 mg deux fois ont un effet comparable à celui de la fexofénadine sur le score symptomatique total.

La conclusion de l'ensemble de ces études est que dans la rhinite allergique saisonnière, la fexofénadine administrée en une seule prise quotidienne de 120 mg est efficace, couvre le nycthémère et est bien tolérée.

Quelles sont les indications des antihistaminiques ? Peut-on proposer des facteurs prédictifs d'efficacité ?

Nous avons étudié, avec le Professeur Spriet, sur les 880 patients de l'étude européenne, les patients répondeurs en utilisant une analyse multifactorielle de régression logistique.

Nous avons différencié les répondeurs majeurs, modérés et non répondeurs.

Plus le patient est symptomatique, a une rhinite sévère, plus l'efficacité de l'antihistaminique est importante. C'est un élément nouveau que nous ne connaissions pas, car nous pensions que seuls les patients qui avaient une rhinite légère pouvaient bénéficier des antihistaminiques.

Cette étude réalisée sur 882 patients, avec une analyse statistique rigoureuse, démontre que même les patients qui ont une rhinite sévère bénéficient du traitement antihistaminique.

Quels sont les symptômes les plus prédictifs ?

Lorsque les patients ont une obstruction nasale importante, les antihistaminiques sont peu efficaces. C'était prévu, encore fallait-il le démontrer. Par contre, lorsqu'ils ont une rhinorrhée ou des éternuements, le risque relatif est élevé. En revanche, l'existence d'autres allergies ou d'un tabagisme ne sont pas des facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement.

On peut donc dire que les patients qui ont une rhinite chronique avec obstruction nasale sont ceux qui vont répondre le moins aux antihistaminiques, par rapport aux patients qui ont une rhinite pollinique avec éternuements et rhinorrhée. Quant au tabagisme, il n'est pas significatif.

Le Consensus international a été établi comme un consensus d'experts et ne résultaient pas d'une

méta-analyse. Nous avions proposé que les antihistaminiques par voie orale soient utilisés dans tous les types de rhinites.

Ce point de vue semble exact, puisque, plus la rhinite est sévère, plus l'antihistaminique est efficace. On ne doit donc pas restreindre les antihistaminiques uniquement aux rhinites légères ou modérées, mais il faut les administrer quelle que soit la sévérité de la rhinite.

En revanche, on se rend compte qu'un certain nombre de patients, surtout ceux qui ont une obstruction nasale, ne réagissent pas bien aux antihistaminiques. C'est la raison pour laquelle il faut administrer aussi des corticoïdes topiques.

Cette étude des patients répondeurs semble fort importante, car elle a pu conforter la réunion d'experts au niveau du Consensus international.

■ ■ ■

Directeur de la publication : P. BERGEAUD – Imprimerie de Pithiviers - 45300 Pithiviers.
Commission paritaire des Publications et Agences de presse n° 50136
N° d'ordre : 1 455 - Dépôt légal 2e trimestre 1998 - N° d'imprimeur : 56

Prix du n° : 130 F

SYNDICAT NATIONAL DE LA PRESSE MÉDICALE