

**UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE 2018

THESE 2018 / TOU3 / 2041

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par:

Pauline GUILLEMOT

**TRAITEMENT DE LA RHINITE ALLERGIQUE PAR LES  
ANTIHISTAMINIQUES H1: EVALUATION DE L'APPROCHE  
CHRONOPHARMACOLOGIQUE DANS LA REGION DE GUEUGNON**

Date de soutenance: Lundi 2 juillet 2018

Directeur de thèse: Peggy GANDIA

Jury:

Président du jury:	Pierre VERHAEGHE
Directeur de thèse:	Peggy GANDIA
1 <sup>er</sup> assesseur:	Emilie CANTAREL

## PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 08 janvier 2018

### Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

### Professeurs des Universités

#### Hospitalo-universitaire

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie
M. VALENTIN A.	Clinique
	Parasitologie

#### Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-universitaire		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 08 janvier 2018)

## REMERCIEMENTS

Voici les premières pages de ma thèse. Pour moi, ce sont les dernières des mes études pharmaceutiques. De très nombreuses personnes m'ont accompagné, soutenu ou simplement ont croisé mon chemin. Chacune a participé à mon évolution, je tenais à les remercier.

Cette thèse est dédiée à **Yves Laur**, mon grand père. J'ai partagé les premières étapes de ce travail avec toi et j'aurais été fière que tu le vois terminé.

Je remercie **Simon**, mon partenaire. Tu illumines mes journées, m'apporte joie et bonheur au quotidien. Tu mérites une mention honorable pour cette thèse car tu es le seul à l'avoir relu plus de 150 fois. Ton soutien indéfectible signifie beaucoup pour moi.

Bien évidemment, je remercie **mes parents**. Je ne serais pas arrivée là sans vous. Merci de me soutenir et de m'accompagner dans tout ce que j'entreprends. Merci de me faire confiance.

Je remercie aussi ma grande sœur: **Elodie, Gaspard, Victoria et Joseph**. On dit que l'on ne choisit pas sa famille, avec vous ne pas avoir le choix est un cadeau précieux.

Merci aussi à **Manon, Alexia, Elodie, Laura et Laurie, mes amies**. Je n'oublie pas **Pierre, Tracey, Nicolas, Bastien, Stéphanie et Julien**, mes amis du lycée. Merci pour tous ces souvenirs passés et les nombreux à venir.

Enfin, je remercie tous les autres membres de ma **famille** qui m'ont encouragé, mes **camarades, Thor**.

Un très grand merci à **l'équipe de la Pharmacie Centrale** qui m'a permis de réaliser mon étude sur ses patients. J'ai beaucoup appris à vos côtés pendant 6 mois.

Merci aux équipes des nombreuses pharmacies qui m'ont fait confiance tout au long de mon cursus: la Pharmacie Lafond (46), la Pharmacie du Quercy (46), la Pharmacie Clemenceau (46), la Pharmacie Mutualiste (39), la Pharmacie de Lospinet (31), la Pharmacie du Sud Revermont (39), la Pharmacie Centrale (71) et la Pharmacie du Pont (03).

Je n'oublie pas ma directrice de thèse: **Peggy Gandia**. Merci d'avoir accepté de me diriger et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail.

Merci à **Pierre Verhaeghe** d'avoir accepté de juger mon travail et d'être le président du jury.

Merci à **Emilie Cantarel** qui a accepté de juger ce travail.

# TABLE DES MATIERES

## INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE, RHINITE ALLERGIQUE, ANTIHISTAMINIQUES H1 ET CHRONOPHARMACOLOGIE

### I. RHINITE ALLERGIQUE

#### I.A. Epidémiologie

#### I.B. Définition

#### I.C. Physiopathologie

##### I.C.1. Rôle de l'histamine

##### I.C.2. Mécanismes immunologiques dans l'hypersensibilité de type I

##### I.C.3. Classification des rhinites allergiques

#### I.D. Diagnostic

##### I.D.1. Diagnostic différentiel

##### I.D.2. Diagnostic clinique

##### I.D.3. Diagnostic de l'asthme

#### I.E. Thérapeutique

##### I.E.1. Prévention primaire: éviction de l'allergène

##### I.E.2. Prévention secondaire

##### I.E.3. Traitements médicamenteux

###### I.E.3.a. Les cromones

###### I.E.3.b. L'immunothérapie spécifique

###### I.E.3.c. Les corticoïdes

###### I.E.3.d. Les anti-leucotriènes

###### I.E.3.e. Les vasoconstricteurs

###### I.E.3.f. Les anticholinergiques

#### I.F. Les antihistaminiques H1

##### I.F.1. Généralités

##### I.F.2. Structures chimiques des antihistaminiques H1

###### I.F.2.a. Diaryléthanolamines et dérivés

###### I.F.2.b. Diarylalkylamines et dérivés

###### I.F.2.c. Tricycliques

###### I.F.2.d. Cyclizines

###### I.F.2.e. Autres structures

#### I.G. Stratégies thérapeutiques

##### I.G.1. Les associations

##### I.G.2. Schéma thérapeutique de la rhinite allergique

##### I.G.3. Traitements alternatifs

##### I.G.4. Conseils à l'officine

#### I.H. Conclusion

## II. LA CHRONOPHARMACOLOGIE

### II.A. Chronothérapeutique

II.A.1. Rythme circadien et rythme nyctéméral

II.A.2. Rythme circadien des symptômes de la rhinite allergique

II.A.3. Chronopharmacologie des antihistaminiques H1

II.A.4. Conclusion

DEUXIEME PARTIE: ETUDE EN MILIEU OFFICINAL EVALUANT LES PRESCRIPTIONS MEDICALES D'ANTIHISTAMINIQUES H1 DANS LE CADRE D'UNE RHINITE ALLERGIQUE ET QUESTIONNAIRE EVALUANT L'EFFICACITE RESSENTIE PAR LES PATIENTS EN FONCTION DE L'HEURE DE PRISE

## III. LES ANTIHISTAMINIQUES H1 A L'OFFICINE

### III.A. Présentation de la région de Gueugnon

### III.B. Etat des lieux des prescriptions d'antihistaminiques H1

III.B.1. Objectifs

III.B.2. Matériel et méthode

III.B.3. Résultats

III.B.4. Discussion et conclusion

### III.C. Evaluation de l'efficacité des antihistaminiques H1 par les patients

III.C.1. Objectifs

III.C.2. Matériel et méthode

III.C.3. Résultats

III.C.4. Discussion et conclusion

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

## ANNEXES

## BIBLIOGRAPHIE

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1: Epidémiologie de la rhinite allergique en 2017
- Figure 2: Transformation de l'histidine en histamine
- Figure 3: Etapes de formation de l'histamine dans les axones cérébraux
- Figure 4: Stockage et libération de l'histamine dans les mastocytes et les polynucléaires
- Figure 5: Récepteur couplé à une protéine G en deux dimensions. TM1 à TM7: passages transmembranaires, E1 à E3: parties extracellulaires et I1 à I4: parties intracellulaires du récepteur.
- Figure 6: Cascade d'activation d'un récepteur couplé à une protéine G $\alpha$ -q
- Figure 7: Phases de sensibilisation dans l'hypersensibilité de type I
- Figure 8: Réactions lors d'un second contact avec l'allergène dans l'hypersensibilité de type I
- Figure 9: Réalisation d'un prick-test (1). Injection des allergènes grâce à une lancette (2). Lecture du résultat avec relevé des grands diamètres de la papule et de l'érythème. Le test contrôle positif avec l'histamine mesure 6 mm de diamètre pour la papule et 25 mm de diamètre pour l'érythème. Le contrôle négatif ne présente pas de papule, mais uniquement un érythème de 3 mm de diamètre.
- Figure 10: Niveau d'action des médicaments indiqués dans la rhinite allergique
- Figure 11: Mécanisme d'action des cromones
- Figure 12: Structure du Cromoglycate de Sodium
- Figure 13: Structure du Nédocromil Sodique
- Figure 14: Structure de l'Acide Isospaglumique
- Figure 15: Mécanisme d'action de l'immunothérapie spécifique
- Figure 16: Principal mécanisme d'action des corticoïdes
- Figure 17: Structure chimique des corticoïdes administrés par voie nasale
- Figure 18: Mécanisme d'action des anti-leucotriènes
- Figure 19: Structure du Montélukast
- Figure 20: Structure du Bromure d'Ipratropium et de l'Atropine
- Figure 21: Fixation de l'histamine sur le récepteur H1 sans antihistaminique H1 (A) et avec antihistaminiques H1 (B)
- Figure 22: Structure de base et relation structure/activité des antihistaminiques H1
- Figure 23: Structures de la Diphénhydramine et de la Phényltoloxamine
- Figure 24: Structure de l'Ebastine et de la Terfénadine
- Figure 25: Structure de la Fexofénadine et de la Lévocabastine
- Figure 26: Structure de la Phéniramine et du Dexchlorphéniramine
- Figure 27: Structure de la Triprolidine et de la Bromphéniramine
- Figure 28: Molécules de la famille des phénothiazines
- Figure 29: Structure de la Cyproheptadine et du Kétotifène
- Figure 30: Structures de la Loratadine, Desloratadine et de la Rupatadine
- Figure 31: Structure générale d'une cyclizine
- Figure 32: Métabolisation de l'Hydroxyzine en Cétirizine
- Figure 33: Structure de la Mizolastine, Bilastine et de l'Azélastine
- Figure 34: Structure de l'Epinastine
- Figure 35: Structure de l'Olopatadine
- Figure 36: Traitement et suivi de la rhinite allergique
- Figure 37: Exemple de carte de vigilance des pollens du RNSA
- Figure 38: Présentation de l'application Agenda d'allergie MACVIA-ARIA®
- Figure 39: Courbe de suivi des symptômes quotidiens avec Agenda d'allergie MACVIA-ARIA®
- Figure 40: Cartes de la pollution et des pollens de i-Pollen® du 17/10/2017
- Figure 41: Application ALK Allergik®
- Figure 42: Présentation des fonctionnalités de ALK Allergy®

Figure 43: Présentation de l'application ArbrallergiK®

Figure 44: Identification d'un arbre avec ArbrallergiK®

Figure 45: Variations circadiennes et ultradiennes des concentrations plasmatiques du cortisol total de 7 sujets jeunes adultes et sains. Les échantillons de sang ont été obtenus toutes les 20 minutes pendant 24 heures. La synchronisation est faite par un repos nocturne de minuit à 8h (en gris) et une veille diurne.

Figure 46: Comparaison du profil nyctéméral de cortisol plasmatique entre un sujet sain (courbe bleue) et un patient atteint d'insuffisance surrénalienne (courbe en pointillés) substitué par 3 prises d'Hydrocortisone par jour (10 mg à 6h, 5 mg à 12h et 2.5 mg à 18h).

Figure 47: Schéma différenciant un rythme circadien et nyctéméral

Figure 48: Schéma de caractérisation d'un rythme

Figure 49: Exemple d'organisation temporelle de l'homme jeune adulte sain, synchronisé par une activité diurne de 7h à 23h et un repos nocturne. L'acrophase est représentée par un point. La barre horizontale représente l'intervalle de confiance à 95%.

Figure 50: Rythme circadien de l'histamine. Les variations circadiennes de la concentration d'histamine libérée par l'aire antérieure de l'hypothalamus de rats en mouvements libres et conscients. Les barres horizontales indiquent les périodes d'échantillonnages des individus. L'histamine sécrétée par l'aire antérieure hypothalamique a un rythme circadien avec un pic de sécrétion situé entre 20h et 8h, une période de 24h et une amplitude d'environ 0.20pmol/30min.

Figure 51: Libération moyenne d'histamine par l'aire hypothalamique antérieure durant la journée (8-20h) et la nuit (20-8h). Les colonnes et barres représentent les moyennes et erreurs standard.  $t(6) = 4.74$ ,  $**p < 0.01$  vs moyenne durant la journée.

Figure 52: Symptômes de la rhinite allergique ressentis par les patients au cours du nyctémère.

Figure 53: Symptômes de la rhinite et leurs horaires chez les femmes (en vert) et les hommes (en bleu) au cours du nyctémère.

Figure 54: Localisation des noyaux suprachiasmatiques

Figure 55: Propriété fondamentale de l'horloge des noyaux suprachiasmatiques: étude de la rythmicité chez un rongeur, synchronisation jour/nuit, nuit/nuit, lésions des noyaux suprachiasmatiques (NSC) et greffe de nouveaux NSC.

Figure 56: Comparaison du rythme circadien de l'histamine au niveau de la peau chez des femmes utilisant un contraceptif hormonal et des femmes sans contraception hormonale.

Figure 57: Evaluation des symptômes auto-estimés en fonction de l'horaire de prise de Méquitazine (10 mg) chez 98 patients. Les patients avaient tous une symptomatologie maximale au réveil (65% de la population). Les traitements ont été très efficaces pour diminuer les symptômes. Des différences importantes d'efficacité (avec  $p < 0.005$ ) ont été observées entre la prise à 19h et la prise matinale. La prise la plus efficace est la prise vespérale.

Figure 58: Différences pharmacodynamiques de la Terfénadine ingérée par 10 patients actifs la journée à 7h et 19h. Etude réalisée en double-aveugle. Premièrement, leur réactivité à l'histamine a été évaluée: cela a permis d'avoir une mesure de référence pour l'érythème et l'induration. Ensuite, des doses de 20 mg (en vert) et de 60 mg (en rouge) ont été administrées chez les mêmes sujets, aux heures de prise de 7h (graphes de gauche) et de 19h (graphes de droite).

Figure 59: Chronoefficacité de la Méquitazine chez 1053 patients atteints de rhinite allergique, actifs le jour. Ils ont été randomisés en 7 groupes avec différents traitements. Trois doses de Méquitazine ont été testées, à deux heures de prise différentes. Un groupe contrôle n'a pas reçu de traitement. La dose de 7.5 mg prise le soir au dîner a été la plus efficace dans le contrôle des symptômes (en rouge).

Figure 60: Variation nyctémérale du temps de survie de rongeurs traités à la DL50 (750mg/kg) de Cétirizine. Les DL50 de Cétirizine ont été administrées à différentes heures de la journée: 1h, 5h, 9h, 13h, 17h et 21h.

Figure 61: Situation géographique de Gueugnon



Figure 62: Densité de population à Gueugnon

Figure 63: Nombre de boîtes d'antihistaminiques H1 délivrées aux patients de la Pharmacie Centrale à Gueugnon du 01/01/2017 au 11/04/2017

Figure 64: Répartition des heures de prise des antihistaminiques H1 prescrits par les médecins de la région de Gueugnon du 01/01/2017 au 11/04/2017

Figure 65: Pictogrammes identifiant les médicaments pouvant avoir un retentissement sur la capacité à conduire.

Figure 66: Questionnaire élaboré pour évaluer l'efficacité des antihistaminiques H1 par les patients de la Pharmacie Centrale (Gueugnon)

Figure 67: Recto de la fiche conseil distribuée aux patients de la Pharmacie de Gueugnon afin d'expliquer le conseil chronopharmacologique au comptoir

Figure 68: Verso de la fiche conseil distribuée aux patients de la Pharmacie de Gueugnon afin d'expliquer le conseil chronopharmacologique au comptoir

Figure 69: Répartition de l'âge des patients ayant répondu au questionnaire sur les antihistaminiques H1 à la Pharmacie Centrale

Figure 70: Noms des molécules prises par les patients interrogés

## TABLEAUX

- Tableau 1: Classification ARIA
- Tableau 2: Diagnostic de l'asthme chez un patient atteint de rhinite allergique adulte
- Tableau 3: Cromones disponibles en France
- Tableau 4: Extraits d'allergènes standardisés de pollen de graminées et d'acariens de la poussière de maison disponibles par voie orale en France
- Tableau 5: Corticoïdes utilisés en pulvérisation nasale en France
- Tableau 6: Le Montélukast: âge minimum et nombre de prises recommandés en France
- Tableau 7: Vasoconstricteurs disponibles en France
- Tableau 8: Anticholinergique indiqué dans la rhinite allergique disponible en France
- Tableau 9: Classification des antihistaminiques H1 selon l'ANSM
- Tableau 10: Antihistaminiques H1 sédatifs administrés par voie orale
- Tableau 11: Antihistaminiques H1 peu sédatifs administrés par voie orale
- Tableau 12: Antihistaminiques H1 administrés par voie nasale
- Tableau 13: Les antihistaminiques H1 administrés par voie oculaire
- Tableau 14: Propriétés sédatives et anticholinergiques des antihistaminiques H1 par familles chimiques délivrées pour traiter la rhinite allergique
- Tableau 15: Résumé des principales caractéristiques des antihistaminiques H1 prescrits dans le cadre de l'allergie
- Tableau 16: Molécules associées dans des spécialités indiquées dans le traitement de la rhinite allergique
- Tableau 17: Molécules utilisables pendant la grossesse
- Tableau 18: Tableau des symptômes les plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de rhinite allergique et les heures où ils se manifestent le plus intensément (en rouge)
- Tableau 19: Répartition des antihistaminiques H1 selon leurs propriétés sédatives ou non.

## INTRODUCTION

La rhinite allergique est une maladie chronique des voies respiratoires. Sa prévalence augmente d'années en années. C'est une plainte fréquente des patients au comptoir de l'officine. Il n'est pas toujours aisé de l'identifier et de convaincre les patients de consulter leur médecin pour un traitement et un suivi au long cours.

Le premier des traitements est l'éviction de l'allergène, ce qui n'est pas toujours possible. On peut alors avoir recours aux traitements médicamenteux. L'objectif du traitement est de réduire ou de supprimer les symptômes en améliorant la qualité de vie des patients. Les traitements médicamenteux sont composés d'antihistaminiques H1 par voie orale ou nasale en première intention. On peut ensuite associer des corticoïdes par voie nasale ou des cromones. En cas d'échec, le patient doit être orienté vers un allergologue pour une prise en charge spécialisée.

Parmi les antihistaminiques H1, existent différentes générations. La plus utilisée est la deuxième génération car elle présente moins d'effets indésirables et de contre-indications que la première. En effet, les antihistaminiques H1 de première génération ont la capacité d'atteindre le système nerveux central et peuvent induire une sédation gênante pour les patients. Au comptoir, même si une majorité de patients est traitée par la deuxième génération, il est fréquent d'entendre des plaintes de sédation et d'inefficacité. C'est pour améliorer ces deux points que nous nous intéresserons à la chronopharmacologie des antihistaminiques H1.

La chronopharmacologie correspond à la prise d'un médicament à un moment précis de la journée afin d'améliorer son efficacité et diminuer ses effets indésirables. Cela peut conduire à des recommandations bien différentes de celles usuellement rencontrées telles qu'une prise matin, midi et soir.

Nous présenterons dans un premier temps la rhinite allergique et ses principaux traitements, en nous concentrant sur les antihistaminiques H1. Puis nous aborderons la chronopharmacologie. Nous évoquerons ses principales caractéristiques avant de présenter les résultats d'une étude menée en officine ayant pour objectif principal d'évaluer la prise en compte des aspects pharmacologiques dans la pratique quotidienne des médecins et comme objectif secondaire d'évaluer le ressenti des patients sur l'efficacité des traitements antihistaminiques H1 en fonction de leur heure de prise. Cette étude a été menée de janvier à avril 2017 et a inclus une pharmacie de la région de Gueugnon.

Nous concluons sur l'intérêt du conseil chronopharmacologique au comptoir.

**PREMIERE PARTIE:  
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE,  
RHINITE ALLERGIQUE,  
ANTIHISTAMINIQUES H1 ET  
CHRONOPHARMACOLOGIE**

## I. RHINITE ALLERGIQUE

### I.A. Epidémiologie

La rhinite allergique est la plus fréquente des maladies allergiques. Elle concerne plus d'un adulte sur quatre dans les pays occidentaux et affecte 500 millions de personnes dans le monde (Figure 1). Elle peut altérer la qualité de vie et retentir sur les activités quotidiennes, notamment professionnelles. Chez les enfants, elle peut provoquer des difficultés d'apprentissage. Les pathologies de l'allergie, comprenant la rhinite allergique, sont classées 4<sup>ème</sup> au rang des maladies chroniques mondiales de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS). La principale comorbidité de la rhinite allergique est l'asthme. Il sera systématiquement recherché lors du diagnostic. On recherchera aussi la conjonctivite et la sinusite souvent associées. (1) (2) (3)



Figure 1: Epidémiologie de la rhinite allergique en 2017 (3) (4)

### I.B. Définition

La rhinite allergique correspond à l'ensemble des manifestations fonctionnelles du nez causées par un allergène. Cet allergène engendre une inflammation de la muqueuse nasale Immunoglobuline E-dépendante (IgE-dépendante) qui va entraîner les symptômes de la rhinite allergique. Les symptômes présents sont une rhinorrhée, des éternuements, une obstruction nasale et un prurit nasal. (2)

### I.C. Physiopathologie

Lors du contact avec l'allergène les cellules de l'immunité vont libérer l'histamine. Ce mécanisme immunologique classe la rhinite allergique dans les réactions d'hypersensibilité de type I. (5)

#### I.C.1. Rôle de l'histamine

L'histamine est une amine biogène. Elle est produite à partir d'un acide aminé, son précurseur, l'histidine (Figure 2).

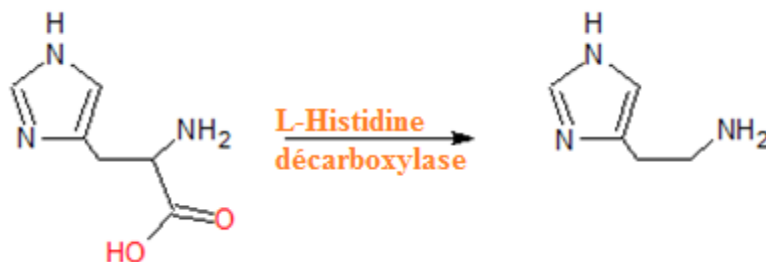
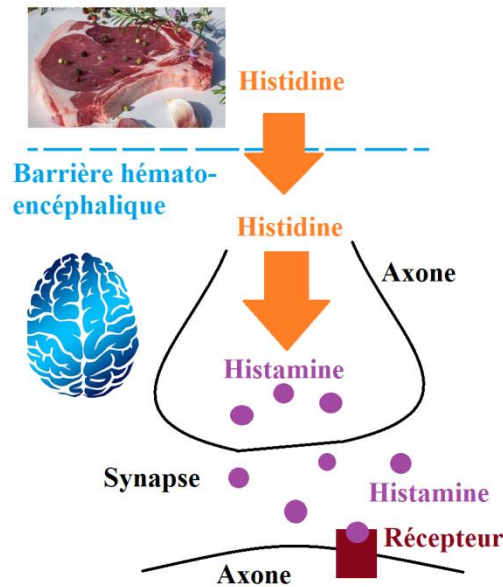


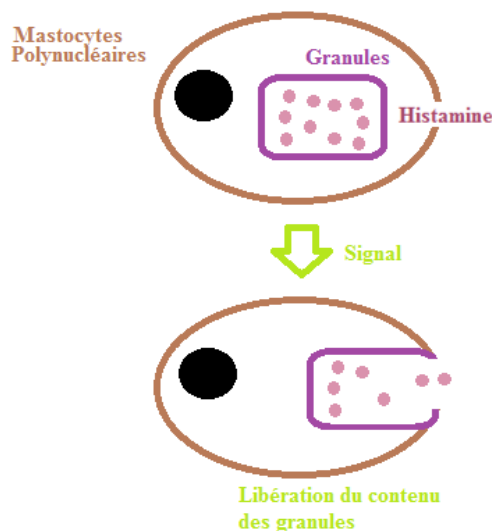
Figure 2: Transformation de l'histidine en histamine (6)

L'histamine est une molécule essentielle à l'activité basale du cerveau. Le cerveau est protégé par la barrière hémato-encéphalique, elle ne permet pas à l'histamine de passer. En revanche, l'histidine peut la traverser. L'histidine est apportée par l'alimentation. Une fois la barrière hémato-encéphalique franchie, elle est décarboxylée par la L-histidine décarboxylase. L'histamine est alors formée et remplit ses fonctions de neurotransmetteur. L'histamine est synthétisée et libérée très rapidement dans les neurones cérébraux. On retrouve l'histamine principalement dans les axones de l'hypothalamus où elle exerce un rôle dans le contrôle de la vigilance (Figure 3). On l'appelle l'amine de l'éveil. (6)



**Figure 3: Etapes de formation de l'histamine dans les axones cérébraux**

Par ailleurs, l'histamine est synthétisée dans les plaquettes, les lymphocytes, les cellules pariétales de l'estomac et les cellules dendritiques, mais elle n'y est pas stockée. L'histamine est également présente dans les mastocytes tissulaires et les polynucléaires basophiles du sang (cellules de l'immunité). Les mastocytes sont localisés dans la peau, les intestins, le foie et dans les bronches principalement. Dans les mastocytes et les polynucléaires, l'histamine est contenue dans des granules. Ces granules peuvent libérer l'histamine lorsque les cellules sont stimulées (Figure 4). (5) (7)



**Figure 4: Stockage et libération de l'histamine dans les mastocytes et les polynucléaires (5)**

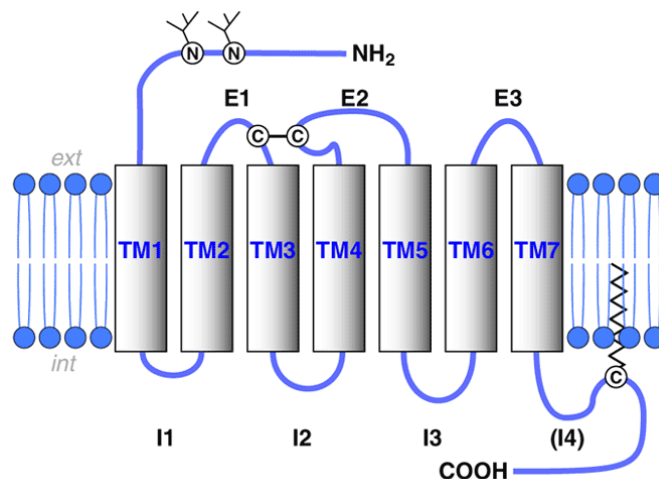
A la différence du système nerveux central, l'histamine agit comme un autacoïde dans les tissus périphériques. Un autacoïde est une substance libérée à partir de cellules isolées qui va agir à courte ou moyenne distance de son site de libération.

Une fois libérée ou synthétisée, l'histamine va se fixer sur un récepteur. Il existe quatre récepteurs différents sur lesquels l'histamine peut se fixer:

- H1: rôle dans les réactions allergiques
- H2: rôle dans les sécrétions gastriques
- H3: rôle dans la narcolepsie, cataplexie
- H4: aucune application thérapeutique actuellement

Le récepteur qui nous intéresse est le récepteur H1: il s'agit d'un récepteur couplé aux protéines G du sous-type Gq (Figure 5). (6)

Il existe trois grands types de récepteurs membranaires: les canaux ioniques activés par un ligand, les récepteurs à activité enzymatique associée et les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs). (8)



**Figure 5: Récepteur couplé à une protéine G en deux dimensions. TM1 à TM7: passages transmembranaires, E1 à E3: parties extracellulaires et I1 à I4: parties intracellulaires du récepteur. (8) (9)**

Les récepteurs aux protéines G sont divisés en trois parties. Une première partie extracellulaire comprenant l'extrémité amino-terminale. La deuxième partie comporte sept hélices  $\alpha$ -transmembranaires qui permettent au récepteur de s'ancrer dans la membrane plasmique. Ces hélices  $\alpha$ -transmembranaires sont reliées par les parties extracellulaires E1, E2 et E3, et les parties intracellulaires I1, I2, et I3. La dernière partie I4 est intracellulaire; elle comporte la partie carboxy-terminale et permet au message d'être transmis à l'intérieur de la cellule.

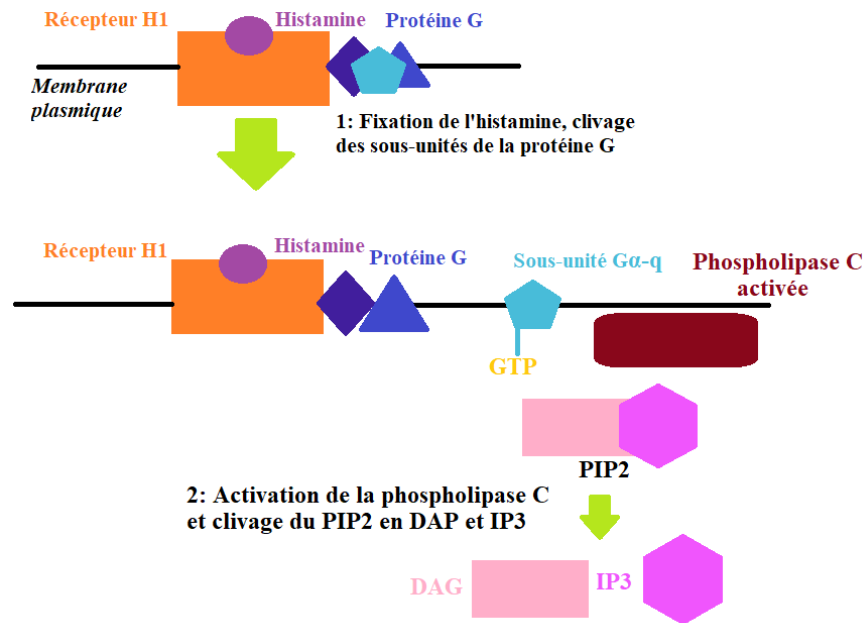
La région extracellulaire module l'accès de l'histamine au récepteur. La partie transmembranaire est le noyau structurel: il fixe l'histamine et transmet les informations à la partie intracellulaire via des changements de conformation. La partie intracellulaire est l'interface avec la protéine G de liaison. (8) (9)

Le récepteur H1 de l'histamine appartient au sous-type I, couplé à une protéine G. Cette protéine G est composée de trois sous-unités:  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ .

C'est la sous-unité  $\alpha$  qui détermine le type de cascades réactionnelles activées par la liaison du ligand. Le récepteur H1 est lié à une protéine G $\alpha$ -q.

L'histamine se lie au récepteur H1 qui active la protéine G. Ceci induit un clivage des sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  de la protéine G. La sous-unité  $\alpha$ -q, qui se lie au guanosine-triphosphate (GTP), active la phospholipase C.

La phospholipase C est localisée dans le cytosol, près de la membrane plasmique. Son activation déclenche le clivage du phosphatidyl-inositol 4,5-biphosphate (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et en inositol 1,4,5-triphosphate (IP3). Le DAG et l'IP3 sont les seconds messagers de cette réaction (Figure 6).



**Figure 6: Cascade d'activation d'un récepteur couplé à une protéine  $G\alpha$ -q** (10)

L'IP3 est libéré dans le cytoplasme. Il lie son récepteur situé sur le réticulum endoplasmique et le réticulum sarcoplasmique, ce qui a pour effet de libérer du calcium.

Le DAG reste ancré dans la membrane plasmique et active spécifiquement la protéine kinase C. L'activation de la protéine kinase C est régulée par le calcium. Elle phosphoryle des protéines plasmiques qui vont agir sur la modulation de gènes et la production de médiateurs lipidiques comme la stimulation de la phospholipase A2 (PLA2) qui est responsable de la production d'acide arachidonique, médiateur de l'inflammation. (10)

La libération de calcium provoque une contraction des cellules endothéliales qui conduit à une augmentation de la perméabilité capillaire des vaisseaux. Le calcium active l'oxyde-nitrique-synthase (NO-synthase), enzyme qui synthétise du monoxyde d'azote. Le monoxyde d'azote entraîne une vasodilatation des vaisseaux ce qui renforce l'augmentation de la perméabilité capillaire. Cette vasodilatation est initiatrice des mécanismes de l'inflammation: rougeur, œdème, état de choc. Dans les poumons, il y a une contraction des fibres musculaires lisses, ce qui engendre une bronchoconstriction.

L'histamine a aussi un rôle dans la nociception. Elle induit un prurit par stimulation des terminaisons libres des nerfs sensitifs. Au niveau du système nerveux central, elle augmente la vigilance. (6) (11)

Pour que le récepteur H1 fonctionne à nouveau, il faut qu'il soit désensibilisé. Cela se produit une fois que l'histamine s'est fixée et que le message a été transmis.

L'histamine joue un rôle physiopathologique, via ses effets de neuromédiateur et d'autacoïde. Elle intervient par ses réponses induites, dans l'inflammation et les réactions hypersensibilité de type I.



### **I.C.2. Mécanismes immunologiques dans l'hypersensibilité de type I**

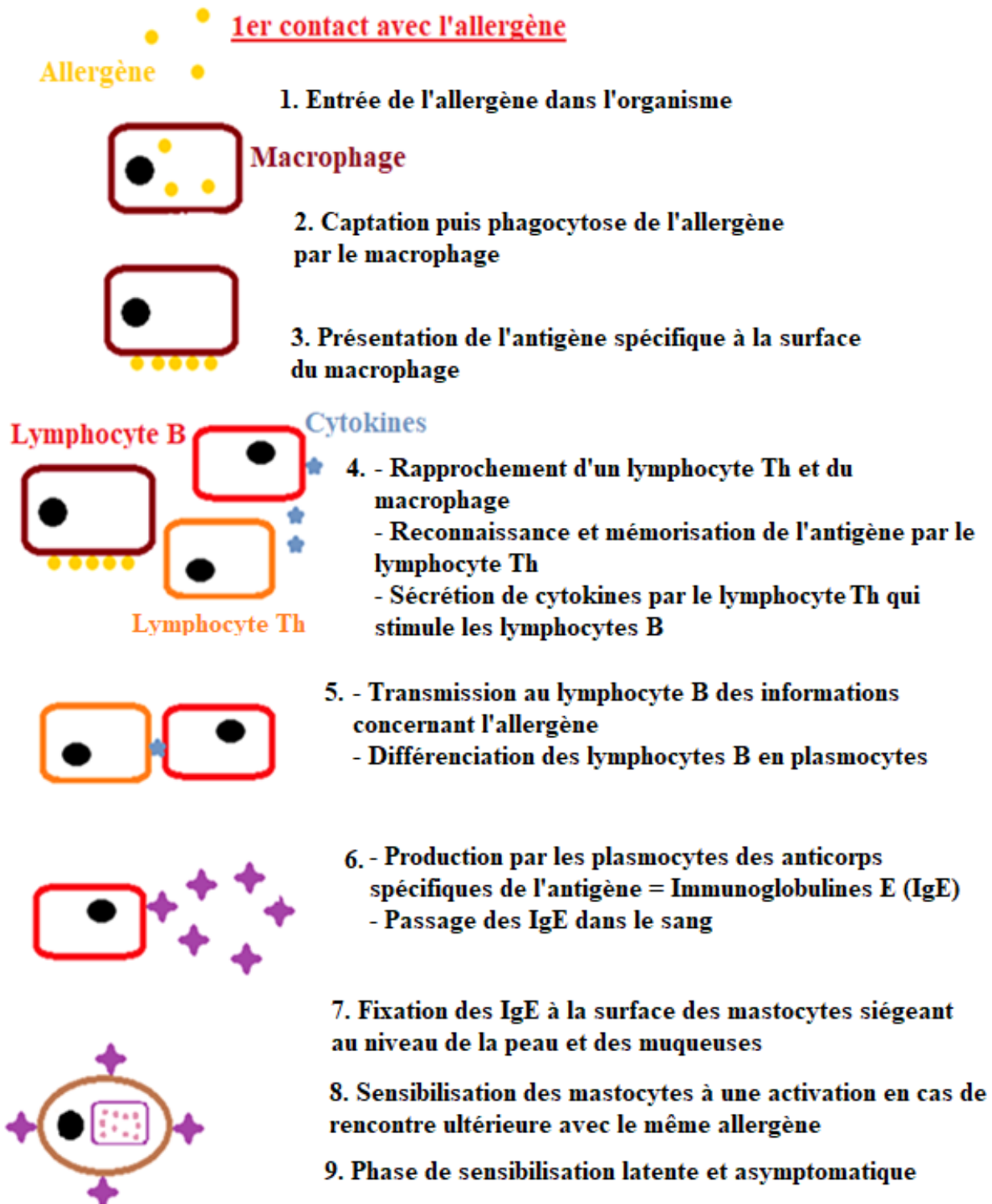
La rhinite allergique est la plus courante des manifestations allergiques. Il existe différents types de réactions allergiques, la plus fréquente étant l'hypersensibilité de type I. L'hypersensibilité de type I se définit par une réaction inflammatoire excessive, déclenchée par une réponse immune acquise, qui est responsable de phénomènes pathologiques. Cette réaction met en jeu des mécanismes classiques mais dont la réponse sera excessive dans l'intensité et la chronicité (Figure 7).

Cette réaction allergique met en jeu des cellules appelées communément globules blancs: les macrophages, les lymphocytes, les plasmocytes et les mastocytes.

La première étape de l'hypersensibilité de type I débute par l'exposition du patient à un allergène. L'allergène pénètre dans l'organisme et est capté par un macrophage. Les macrophages, capables de phagocytose, captent les particules étrangères et exposent les antigènes de l'allergène à la surface de leur membrane plasmique.

Les antigènes sont des molécules étrangères à l'organisme. Les antigènes sont identifiés par l'organisme grâce à leur spécificité de composition. Les lymphocytes Th se rapprochent du macrophage, identifient et mémorisent l'antigène exposé. Après la reconnaissance de l'antigène, le lymphocyte Th sécrète des cytokines.

Les cytokines, molécules de signalisation utilisées par les cellules de l'immunité, ont pour cible les lymphocytes B. Les lymphocytes B vont à leur tour recevoir des informations sur les antigènes par le biais des lymphocytes Th. Les lymphocytes B se transforment en plasmocytes à la suite de l'identification de l'antigène. Les plasmocytes vont alors synthétiser des anticorps spécifiques de l'antigène de l'allergène. Ces antigènes sont appelés immunoglobulines E (IgE). Les IgE passent dans le sang. Une fois dans le sang, ces IgE se fixent à la surface des mastocytes et d'autres cellules de l'immunité. Cette première étape a permis la sensibilisation des mastocytes à l'allergène de départ. C'est la phase de sensibilisation. Cette étape est latente et asymptomatique. (2) (5)

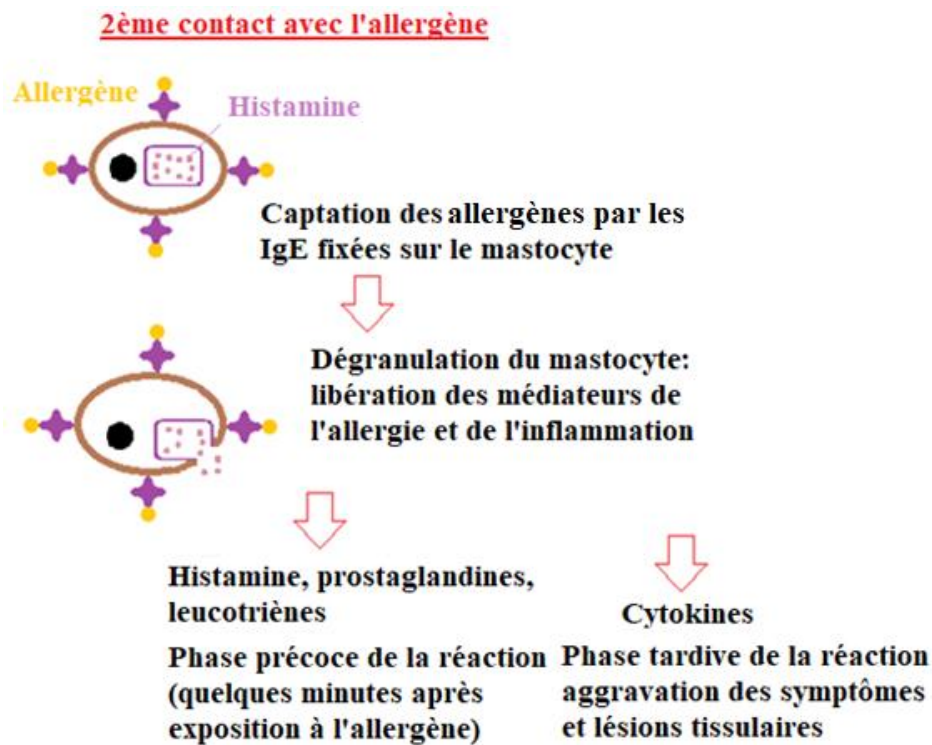


**Figure 7: Phases de sensibilisation dans l'hypersensibilité de type I (5) (12)**

Lorsque la phase de sensibilisation a eu lieu, les cellules de l'immunité connaissent déjà l'allergène grâce aux IgE. Si l'allergène pénètre à nouveau dans l'organisme, les cellules de l'immunité vont le reconnaître immédiatement. Par exemple, l'allergène, après inhalation, se retrouve dans le mucus, passe dans les muqueuses et pénètre de façon passive à travers l'épithélium. Il sera ensuite en contact avec les mastocytes recouverts d'IgE (Figure 8).

Une fois que cette reconnaissance a été effectuée, il y a dégranulation du mastocyte. L'histamine et les autres médiateurs de l'inflammation contenus dans les granules sont libérés dans le sang et provoquent des symptômes très rapidement. Cette dégranulation enclenche une réponse inflammatoire locale. Il y a une congestion vasculaire, un œdème local, une sensation douloureuse, une irritation, des éternuements, etc. Il y a également une stimulation des sécrétions locales et donc une hypersécrétion nasale et conjonctivale. C'est la réaction allergique. Cette phase est cliniquement parlante et immédiate.

Il y a ensuite d'autres mécanismes, plus longs, qui vont recruter d'autres cellules inflammatoires et immunocompétentes via des cytokines. Cette phase est retardée par rapport au temps de contact avec l'allergène. (2) (5)



**Figure 8: Réactions lors d'un second contact avec l'allergène dans l'hypersensibilité de type I**  
(5) (12)

La présence constante de l'allergène dans l'environnement du patient provoque une inflammation chronique qui engendre une hyperréactivité nasale. Les symptômes apparaissent pour des concentrations d'allergènes ou d'irritants de plus en plus faibles. Les symptômes peuvent parfois s'étendre et provoquer conjonctivite, asthme, rhinosinusite. Au quotidien, cela peut altérer la qualité de vie.

Les allergènes les plus fréquemment impliqués dans la rhinite allergique sont les pneumo-allergènes d'origine végétale (pollens) mais aussi les poussières, les poils d'animaux, les moisissures, etc. (5)

### **I.C.3. Classification des rhinites allergiques**

La rhinite allergique se définit par ses symptômes mais est caractérisée par sa durée et son intensité. On différencie deux rhinites allergiques dont la classification a été établie par un consensus d'experts.

La dernière classification ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) définit ces deux types de rhinites:

<b>Rhinite intermittente</b>	<b>Rhinite persistante</b>
Symptômes < 4 jours/semaine ou < 4 semaines consécutives	Symptômes > 4 jours/semaine ou > 4 semaines consécutives

<b>Légère</b>	<b>Modérée-Sévère</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Sommeil normal</li><li>- Pas de perturbation des activités sociales et loisirs</li><li>- Activités scolaires et/ou professionnelles normales</li><li>- Pas de symptômes très gênant</li></ul>	<u>Un ou plusieurs caractères:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sommeil perturbé</li><li>- Perturbation des activités sociales et/ou loisirs</li><li>- Perturbations des activités scolaires et/ou professionnelles</li><li>- Symptômes très gênants</li></ul>

**Tableau 1: Classification ARIA (2) (13)**

Cette classification identifie deux types de rhinites: la rhinite intermittente qui est définie par des symptômes présents moins de quatre jours par semaine ou une durée totale inférieure à quatre semaines. Le deuxième type de rhinite est la rhinite persistante; elle est présente plus de quatre jours par semaine ou sur une durée supérieure à quatre semaines.

La classification ARIA a ainsi supprimé les classifications identifiant la rhinite comme saisonnière ou chronique.

Associé à ces deux types de rhinite, s'ajoute l'intensité des manifestations. L'intensité peut-être légère quand la qualité de vie est peu altérée ou modérée-sévère quand plusieurs facteurs sont perturbés. Il suffit qu'un des facteurs suivants soit altéré: le sommeil, les activités sociales et professionnelles associé ou non à la présence de symptômes très gênants. Ces facteurs sont retrouvés seuls ou tous ensemble. (2) (14)

### **I.D. Diagnostic**

#### **I.D.1. Diagnostic différentiel**

Pour faire le diagnostic d'une rhinite allergique il faut d'abord écarter d'autres maladies plus graves. La première est la tumeur nasosinusienne, puis la polypose nasosinusienne et les rhinosinusites chroniques. Il faut aussi écarter les maladies d'origine infectieuse: virales, bactériennes ou fongiques. Une pathologie d'origine anatomique ou traumatique peut être à l'origine de symptômes et parfois associée à une rhinite allergique. Un examen oto-rhino-laryngologique (ORL) est indispensable. Pour écarter le diagnostic de tumeur, il faut réaliser un bilan clinique et une imagerie tomodensitométrie. (2)

## I.D.2. Diagnostic clinique

La triade symptomatique de la rhinite allergique est la suivante:

- éternuements,
- rhinorrhée claire et
- obstruction/congestion nasale.

Dans 85% des cas, deux de ces symptômes sont présents chez les patients. Les éternuements surviennent rapidement après la mise en contact avec l'allergène. La rhinorrhée claire doit être bilatérale et non purulente. Elle résulte d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et de la sécrétion glandulaire. La rhinorrhée claire apparaît rapidement et se prolonge dans le temps. L'obstruction nasale présente dans les deux tiers des cas, provoque des difficultés respiratoires et résulte de la congestion veineuse de la muqueuse nasale.

D'autres symptômes peuvent également être présents comme le prurit nasal, des céphalées, une anosmie, des symptômes oculaires (prurit, larmoiement), de la toux et de la dyspnée. (5)

Un examen ORL est recommandé. Il peut être réalisé par un médecin à l'aide d'un otoscope. Cet examen consiste en l'analyse des cavités nasales. L'endoscopie nasale ne révèle aucun aspect pathologique de la rhinite allergique mais permet le diagnostic différentiel.

C'est le plus souvent l'interrogatoire qui permet d'identifier la composante allergique. Des tests sont utiles pour confirmer l'implication d'un allergène et mettre en évidence une sensibilisation.

Plusieurs tests sont réalisables pour démontrer cette sensibilité. Les premiers sont les tests cutanés d'allergie. Ils sont réalisés en première intention. Les tests cutanés d'allergie ou *prick-tests* consistent à administrer une solution contenant un allergène à travers la peau. La solution est déposée sur la peau puis une piqûre est réalisée avec une aiguille. Si les mastocytes sont sensibilisés à l'allergène utilisé, ils se dégranulent et engendrent une réaction de type urticaire. Les allergènes testés sont choisis en fonction de l'interrogatoire du patient. Un témoin positif et un témoin négatif sont toujours effectués. Les résultats sont lisibles sur la peau 10 à 15 minutes après la réalisation des tests (Figure 9).

Il est aussi possible de réaliser un dosage des IgE spécifiques dans le sang. Il s'agit de rechercher des IgE dirigées contre certains allergènes présents dans le sang. Cette méthode est très onéreuse et il faut être sûr de l'allergène recherché. Le dosage des IgE spécifiques sériques n'est pas fréquent. (5)



**Figure 9: Réalisation d'un prick-test (1.) Injection des allergènes grâce à une lancette (2). Lecture du résultat avec relevé des grands diamètres de la papule et de l'érythème. Le test contrôle positif avec l'histamine mesure 6 mm de diamètre pour la papule et 25 mm de diamètre pour l'érythème. Le contrôle négatif ne présente pas de papule, mais uniquement un érythème de 3 mm de diamètre. (15)**

Il faut retenir que 50% des rhinites sont allergiques. Les autres étiologies des rhinites sont l'infection, un défaut structurel des cavités nasales, des modifications hormonales pathologiques ou liées à la grossesse, l'abus de certains médicaments et la rhinite atrophique primaire ou secondaire.

La reconnaissance d'une rhinite allergique est simple. Elle repose sur trois principaux éléments: (1) un interrogatoire bien conduit permettant d'identifier les symptômes, (2) un examen ORL complet et (3) une démonstration de la sensibilité allergénique. Lorsque ce tableau est complet, on s'oriente vers une rhinite allergique. S'il est atypique, il faut penser à éliminer les autres étiologies de rhinite.

Au comptoir de l'officine, seul l'interrogatoire est réalisable. Il permet d'orienter vers le médecin généraliste et de soulager les symptômes en attendant la consultation.

### **I.D.3. Diagnostic de l'asthme**

L'asthme et la rhinite coexistent souvent chez les patients. La présence d'une rhinite allergique chez un patient asthmatique augmente le risque de morbidité et inversement. Il est donc essentiel de traiter une rhinite chez un patient asthmatique. Cela permet de mieux contrôler l'asthme.

Le consensus ARIA a pour point fort d'exposer les méthodes de diagnostic de l'asthme chez un patient atteint de rhinite allergique. Le plus simple et le premier est l'interrogatoire du patient. Il y a quatre questions à poser à un patient atteint de rhinite allergique (Tableau 2).

- Avez-vous déjà présenté un ou plusieurs épisodes de sifflements?
- Avez-vous déjà présenté des épisodes de toux nocturne?
- Avez-vous déjà présenté des sifflements ou une toux au cours des activités physiques?
- Avez-vous déjà ressenti une oppression dans la poitrine ?

**Tableau 2: Diagnostic de l'asthme chez un patient atteint de rhinite allergique adulte (2)**

Après un interrogatoire, une exploration fonctionnelle respiratoire est réalisable. Elle consiste à analyser le débit de pointe par spirométrie, le volume maximum expiratoire en une seconde et la capacité vitale, principalement.

### **I.E. Thérapeutique**

La prise en charge de la rhinite allergique est guidée par les lignes directrices ARIA 2001 et leur révision en 2010.

Il faut d'abord définir un objectif thérapeutique qui est déterminé en fonction du diagnostic. (14)

#### **I.E.1. Prévention primaire: éviction de l'allergène**

L'une des premières étapes du traitement est l'éviction des facteurs déclenchants, notamment des allergènes, après identification. Il est aussi primordial et essentiel d'éviter des facteurs irritants comme le tabac. (2)

La prévention primaire, qui agit avant l'apparition de symptômes ou de la maladie, concerne particulièrement les enfants issus de famille atopique. L'atopie est une prédisposition génétique à développer des manifestations allergiques comme l'asthme, la rhinite allergique ou l'urticaire.

Un régime d'éviction des allergènes pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandé. L'allaitement maternel exclusif est préconisé pour tous les enfants jusqu'à l'âge de 3 mois, quel que soit leur historique familial. (14)

La diversification de l'alimentation chez les enfants se situe idéalement entre 4 et 6 mois, sans éviction. C'est à ce moment-là que les enfants ont une période de tolérance identifiée. Toutefois, les études sur l'exposition aux acariens se contredisent, il n'y a donc pas de recommandation concernant l'évitement ou l'éviction dans l'enfance. L'éviction simple des allergènes n'a pas prouvé son efficacité sur la réduction des symptômes dans la rhinite allergique. Les méthodes chimiques ou physiques ne sont pas non plus recommandées. (2) (14)

Dans les expositions au tabac, les études sont concluantes et recommandent de l'éviter chez l'enfant et la femme enceinte; cela concerne la consommation active de tabac et le tabagisme passif. (14)

Dans les allergies aux animaux, l'association de nombreuses mesures est efficace: lavage des sols et des murs, retrait des moquettes, lavage fréquent des draps, changement régulier des couettes et oreillers, lavage des chats toutes les deux semaines, etc. (2)

Toutes ces mesures doivent être mises en place dans le cadre d'une prise en charge globale de la rhinite allergique. Elles ont été étudiées pour des rhinites associées à des asthmes le plus souvent. Nous ne disposons d'aucune étude d'efficacité de l'éviction des allergènes sur une rhinite allergique isolée. Il est cependant recommandé de mettre en place une éviction de l'allergène ciblée quand cela est possible, surtout chez les enfants. (2)

### **I.E.2. Prévention secondaire**

La prévention secondaire, qui agit à un stade précoce de la maladie, concerne le risque de développer un asthme chez le patient atteint de rhinite allergique et d'étendre ses sensibilisations. Les études montrent qu'un patient atteint d'asthme et de rhinite a un asthme plus sévère. La présence des deux maladies entraîne un plus grand nombre d'hospitalisations, de consultations médicales, un traitement de fond pour l'asthme plus important et augmente l'absentéisme au travail. Les immunothérapies sont encourageantes dans le traitement, elles réduisent significativement les symptômes. En prévention, elles modifient l'évolution naturelle de la maladie. Elles entraîneraient une baisse de la survenue d'apparition d'asthme chez les enfants. Toutefois, l'absence de recul ne permet pas d'établir de recommandations. (2)

En termes de prévention secondaire il n'y a donc pas de mesure phare, hormis l'éviction du tabac, pour limiter l'apparition et l'évolution de la rhinite allergique chez les patients.

### **I.E.3. Traitements médicamenteux**

Dans les rhinites allergiques asymptomatiques, aucun traitement n'est requis. Pour les patients qui ont des symptômes plus importants et qui sont gênés dans leurs activités quotidiennes, le traitement sera adapté en fonction du diagnostic et du degré de la rhinite allergique. (2)

Il existe différentes familles de médicaments dans le traitement de la rhinite allergique:

- les cromones,
- l'immunothérapie spécifique,
- les corticostéroïdes,
- les anti-leucotriènes,
- les décongestifs intra-nasal,
- les antihistaminiques H1.

Ces familles de molécules agissent toutes à des niveaux différents de la cascade réactionnelle conduisant aux symptômes de l'allergie (Figure 10). (5)

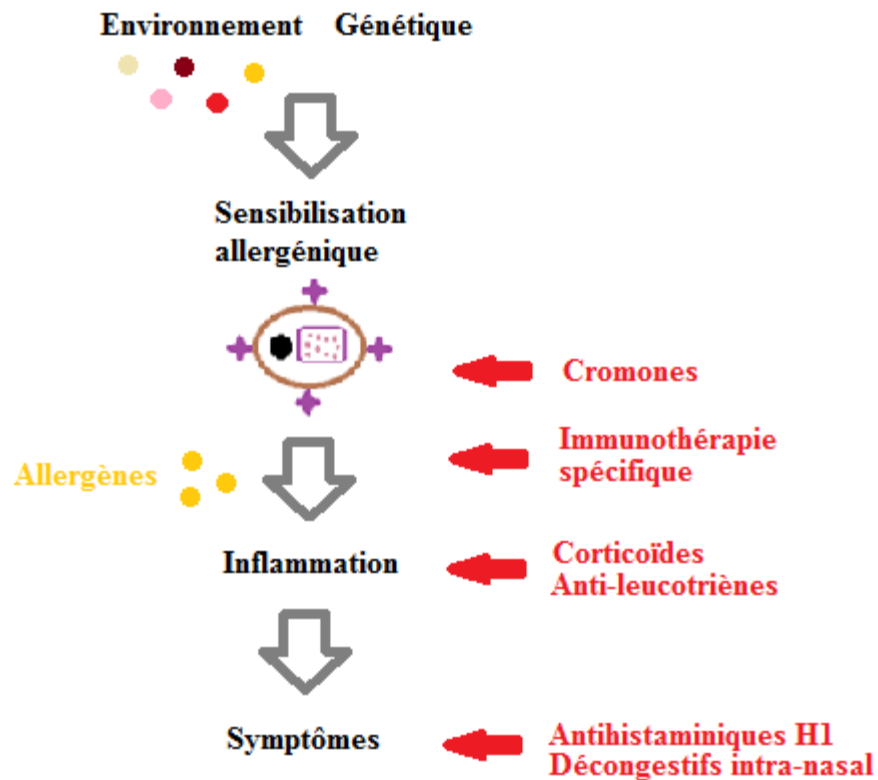


Figure 10: Niveau d'action des médicaments indiqués dans la rhinite allergique

### I.E.3.a. Les cromones

Les cromones exercent l'action la plus en amont de la réaction allergique (Figure 10). Les cromones agissent en inhibant la dégranulation des mastocytes. Elles préviennent la formation de médiateurs allergiques de l'inflammation en stabilisant la membrane des mastocytes et en inhibant la pénétration intracellulaire de calcium (Figure 11). (2) (5) (16)

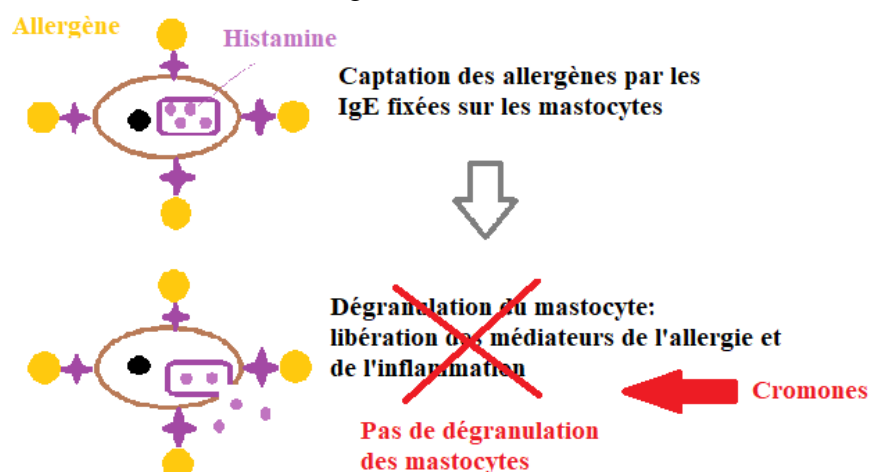


Figure 11: Mécanisme d'action des cromones (5) (16)

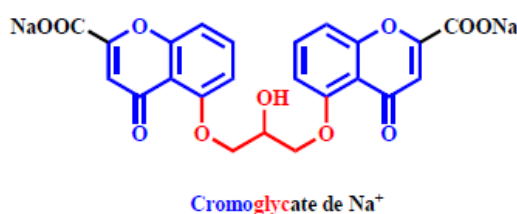
Les molécules appartenant à la famille des cromones sont le Cromoglycate de Sodium, le Nédocromil et l'Acide Spaglumique. La liste des substances disponibles en France figure dans le Tableau 3. (17)



DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie	
<b>Voie nasale</b>				
<b>Cromoglycate de Sodium</b>	Alairgix rhinite allergique 2%	-	4-6/j	
	Cromorhinol 2%	-	4-6/j	
	Lomusol 4%	-	2-4/j	
<b>Voie oculaire</b>				
<b>Cromoglycate de Sodium</b>	Allergocomod	-	2-6/j	
	Cromabak 30mg/mL	-	2-6/j	
	Cromedil 2%	-	2-6/j	
	Cromofree 2%	-	2-6/j	
	Cromoglycate de Sodium biogaran 2%	-	2-6/j	
	Cromoglycate de Sodium sandoz conseil 2%	-	2-6/j	
	Cromoptic 2%	-	2-6/j	
	Humex 2% Conjonctivite allergique	-	2-6/j	
	Multicrom 2%	-	2-6/j	
	Ophacalm 2%	-	2-6/j	
	Ophacalmfree 2%	-	2-6/j	
	Opticron 2%	-	2-6/j	
	<b>Nédocromil</b>	Tilavist 2%	6 ans	2-4/j
	<b>Acide Spaglumique</b>	Naabak 19,6mg/0,4mL	-	2-6/j
Naabak 4,9%		-	2-6/j	
Naaxia		-	2-6/j	

**Tableau 3: Cromones disponibles en France (17)**

Le Cromoglycate de Sodium est composé d'une molécule de glycérol (en rouge) et de deux noyaux cromones (en bleu) (Figure 12).

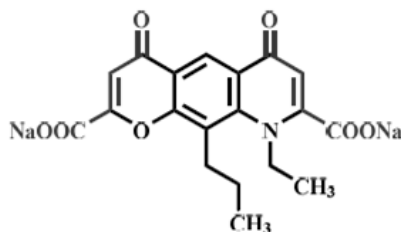


**Figure 12: Structure du Cromoglycate de Sodium (6)**

En collyre, le Cromoglycate de Sodium est à appliquer deux à six fois par jour, à raison d'une goutte dans chaque œil. Son principal avantage est l'absence de limite d'âge pour son utilisation. L'indication des collyres qui en sont composés est l'allergie oculaire. Le traitement par collyre est uniquement symptomatique, utilisé préférentiellement en prévention de la conjonctivite allergique sur une longue période. (2) (6) (18)

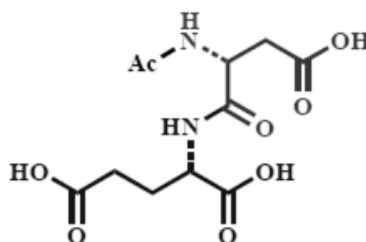
Le spray nasal est indiqué dans le traitement de la rhinite allergique, l'administration est de deux à six fois par jour, à raison d'une pulvérisation dans chaque narine. L'amélioration des symptômes apparaît en quelques jours. (18)

Le Nédocromil Sodique, en collyre, est indiqué dans les conjonctivites allergiques. Il s'administre, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, deux à quatre fois par jour, à raison d'une goutte dans chaque œil. (18)



**Figure 13: Structure du Nédocromil Sodique** (6)

L'Acide Spaglumique ou Isospaglumique, en collyre, s'administre deux à six fois par jour à raison d'une goutte dans chaque œil. Il est indiqué dans les conjonctivites et les blépharocjonctivites d'origine allergique. Il s'utilise chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans. (18)



**Figure 14: Structure de l'Acide Isospaglumique** (6)

Les principaux effets indésirables des cromones en collyre sont une gêne passagère après l'administration du collyre et la survenue d'hypersensibilité aux cromones ou aux autres composants des collyres. En collyre, les cromones ont un faible passage systémique.

Les collyres qui contiennent du Chlorure de Benzalkonium (conservateur), peuvent jaunir les lentilles de contact. Il est donc préférable de retirer les lentilles avant application et d'attendre 15 à 20 minutes avant de les remettre. Ce conservateur peut également provoquer une irritation des yeux. (17)

Les sprays nasaux peuvent provoquer une brève irritation nasale et rarement un épistaxis. Il y a comme pour les collyres, un risque de survenue de réaction d'hypersensibilité aux cromones ou aux autres composants. (17)

Les contre-indications sont limitées aux antécédents d'allergies aux cromones ou à l'un des autres constituants. (17)

### **I.E.3.b. Immunothérapie spécifique**

La deuxième cible des traitements de la rhinite allergique est l'allergène lui-même. L'immunothérapie spécifique, consiste à administrer au patient des doses croissantes d'allergène auquel il est sensibilisé. Il faut avoir identifié l'allergène responsable de la rhinite allergique avec confirmation par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Le mécanisme majeur de la sensibilisation est la modification des réponses des lymphocytes T (Figure 15). Ce changement de réponse permet d'induire une tolérance et réduit l'inflammation spécifique de l'allergène. La quantité nécessaire d'allergène pour induire une réaction allergique sera augmentée, alors que les cellules et les médiateurs intervenants dans l'inflammation seront moins nombreux.

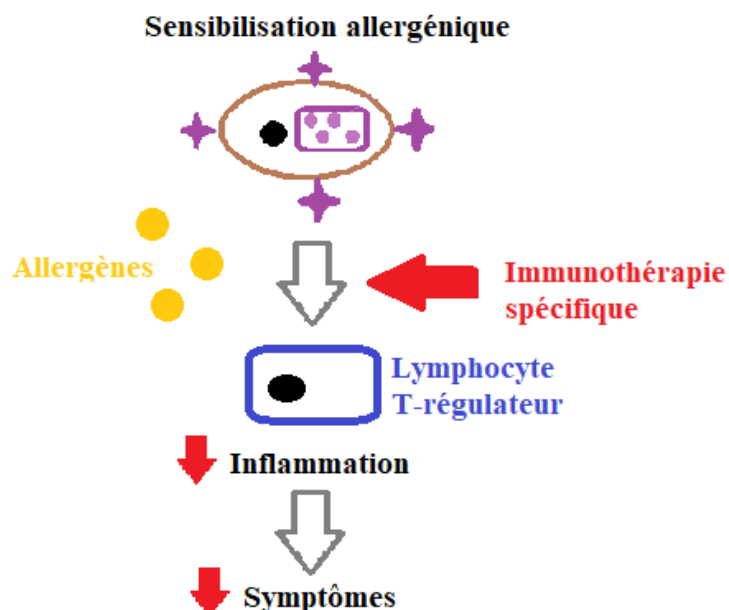


Figure 15: Mécanisme d'action de l'immunothérapie spécifique (2)

Il existe deux voies d'administration possibles: la voie sous-cutanée et la voie sublinguale.

Les médicaments immunothérapeutiques par voie orale disponibles en France sont les extraits allergéniques standardisés de pollen de graminées et les extraits allergéniques standardisés d'acarien de la poussière de maison. Trois médicaments sont sur le marché en France: Grazax®, Oralair® et Acarizax®. Grazax® est un extrait allergénique standardisé de pollen de graminée issu de la phléole des prés (*Phleum pratense*). Oralair® est un extrait allergénique standardisé de pollen issu de dactyle aggloméré (*Dactylis glomerata L.*), flouve odorante (*Anthoxanthum odoratum L.*), ivraie vivace (*Lolium perenne L.*), pâturin des prés (*Poa pratensis L.*) et de phléole des prés (*Phleum pratense L.*). Acarizax® est un extrait allergénique standardisé d'acarien de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*) (Tableau 4). (17)

Chimiquement, les extraits d'allergènes sont principalement composés de polypeptides et de protéines.

L'immunothérapie spécifique est le seul traitement induisant des rémissions de longue durée. On connaît cette technique plus communément sous le nom de désensibilisation. L'immunothérapie est indiquée dans le traitement désensibilisant afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergique. L'instauration de ce traitement est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques. (14)

L'initiation de ces trois traitements est différente. Mais, en traitement d'entretien, leur posologie est d'un lyophilisat oral ou d'un comprimé sublingual par jour. La voie sublinguale est très utilisée aujourd'hui. Elle se fait, pour la première administration, sous surveillance médicale pendant 20 à 30 minutes. Cette voie facilite l'observance et est équivalente en efficacité à la voie sous-cutanée. (17)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie
<b>Extrait allergénique standardisé de pollen de graminées</b>	Grazax	> 5 ans et < 65ans	1/j
	Oralair	> 5 ans et < 50ans	1/j
<b>Extrait allergénique standardisé d'acariens de la poussière de maison</b>	Acarizax	> 12 ans et < 65 ans	1/j

*Tableau 4: Extraits d'allergènes standardisés de pollen de graminées et d'acariens de la poussière de maison disponibles par voie orale en France (17)*

Les effets indésirables sont le plus souvent locaux et majoritaires les trois premiers jours avant de disparaître. On retrouve parmi les effets indésirables fréquents: prurit, urticaire, rash, rhinopharyngite, rhinite, céphalées, asthénie, conjonctivite, irritation de la gorge, éternuements, asthme, toux, gonflement des lèvres ou de la langue, etc. (17)

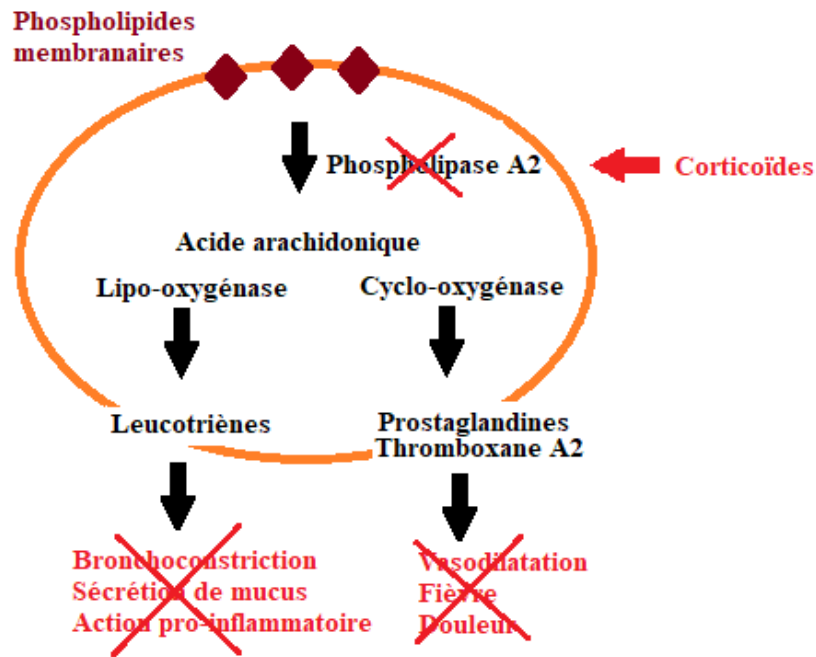
Les contre-indications de ce traitement sont fondées sur le risque de réaction anaphylactique ou œdème de Quincke. La désensibilisation est contre-indiquée chez les patients ayant un déficit immunitaire, puisque c'est celui-ci que l'on cherche à moduler. L'asthme sévère et/ou instable, une affection maligne ou une inflammation de la cavité buccale contre-indiquent également ce traitement. La grossesse et un âge trop élevé font partie des contre-indications relatives. (17)

L'effet perdure après le traitement. La désensibilisation éviterait aussi l'apparition de nouvelles sensibilisations à des allergènes et le développement d'un asthme. Dans la rhinite allergique, l'immunothérapie est utilisée quand la gravité est sévère ou prolongée, mal contrôlée par un traitement pharmacologique ou que celui-ci est refusé par le patient et entraîne d'importantes réactions secondaires.

La désensibilisation est considérée comme efficace pour les allergènes suivants: acariens, pollens, venins d'hyménoptères, certaines moisissures et phanères d'animaux. (2) (5) (14)

### **I.E.3.c. Les corticoïdes**

Les corticoïdes ciblent directement l'inflammation, via plusieurs mécanismes. Le principal mécanisme d'action des corticoïdes est l'inhibition de la phospholipase A2 qui synthétise l'acide arachidonique, précurseur des leucotriènes, des prostaglandines et du thromboxane A2. Les corticoïdes ont une action globale de réduction de l'inflammation (Figure 16). Les lymphocytes sont inhibés par les corticoïdes ce qui diminue leur prolifération. Ils inhibent aussi la production de cytokines pro-inflammatoires. La diminution de ces messagers du système immunitaire entraîne une baisse du nombre de cellules immunitaires présentes sur le site de l'inflammation. (19)



**Figure 16: Principal mécanisme d'action des corticoïdes (5)**

Les corticoïdes peuvent être utilisés localement ou par voie systémique. La durée du traitement par voie orale est limitée à dix jours et réservée aux cas les plus sévères. Ils sont aussi prescrits en initiation de traitement de la rhinite allergique. Les traitements prolongés sont déconseillés car ils exposent à un risque de freinage durable de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et des effets indésirables systémiques. L'utilisation au long cours est déconseillée car la balance bénéfique/risque est défavorable du fait des nombreux effets indésirables. (2)

La voie la plus utilisée est la voie nasale. Elle permet d'avoir des concentrations locales élevées avec un risque minime d'effets indésirables. L'efficacité est importante sur la symptomatologie de la rhinite allergique. Les corticoïdes permettent une amélioration de la qualité de vie des patients. L'amélioration, constatée dès le premier jour, est supérieure à celle des antihistaminiques H1 pour les symptômes nasaux. Les molécules indiquées dans le traitement par voie nasale sont les suivantes: Béclométasone, Budésonide, Fluticasone, Mométasone, Tixocortol et Triamcinolone Acétonide (Tableau 5, Figure 17). (17)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie
<b>Voie nasale</b>			
<b>Béclométasone</b>	Beclorhino 50µg/pulv	3 ans	2-4/j
	Beconase 50µg/pulv	3 ans	2-4/j
	Humex rhume des foins 50µg/pulv	15 ans	4/j
	Rhinomaxil 100µg/pulv	3 ans	1-2/j
	Rinoclenil 100µg/pulv	3 ans	1-2/j
<b>Budésouide</b>	Budésouide 64µg/pulv	6 ans	1-2/j
	Rhinocort 64µg/pulv	6 ans	1-2/j
<b>Fluticasone</b>	Avamys 27.5µg/pulv	6 ans	1/j
	Fixorinox 50µg/pulv	12 ans	2/j
	Flixonase 50µg/pulv	4 ans	2/j
<b>Mométasone</b>	Mométasone 50µg/pulv	3 ans	2/j
	Nasonex 50µg/pulv	3 ans	2/j
<b>Tixocortol</b>	Pivalone 1%	-	2-4/j
<b>Triamcinolone acétonide</b>	Nasacort	6 ans	1-2/j

Tableau 5: Corticoïdes utilisés en pulvérisation nasale en France (17)

Les corticoïdes par voie nasale sont à administrer en moyenne 1 à 4 fois par jour dans chaque narine. La dose minimale sera systématiquement recherchée. L'effet se manifeste dès le premier jour de traitement. La durée de traitement est d'une semaine, mais peut être prolongée dans le cadre d'un traitement de fond. (17)

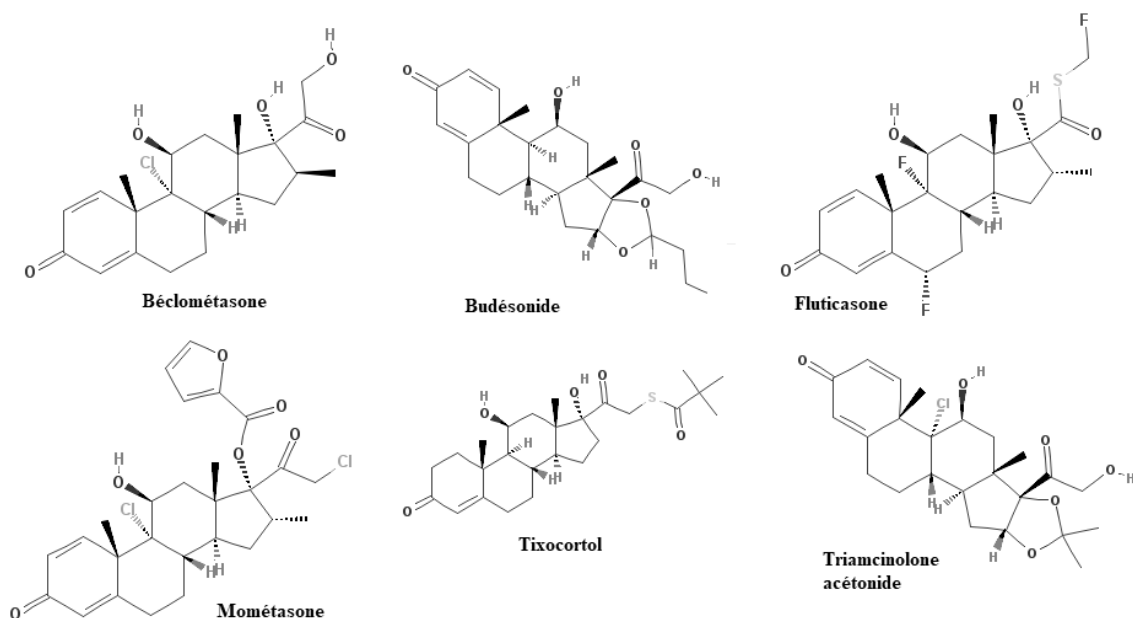


Figure 17: Structure chimique des corticoïdes administrés par voie nasale (20)

Les effets indésirables de l'administration de corticoïdes par voie nasale sont: épistaxis, irritation et sécheresse nasale, infection à *Candida albicans* nasale ou pharyngée pour les plus fréquents. L'usage prolongé de ces molécules par voie intra-nasale expose à un risque de glaucome. Il y a rarement d'effets indésirables systémique, car le passage sanguin est faible. L'utilisation de ces

molécules au long cours chez les enfants, nécessitera une surveillance staturo-pondérale, afin de détecter tout retard de croissance.

Certaines spécialités sont formulées avec du Chlorure de Benzalkonium, un conservateur, qui peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale. Cet œdème, qui se développe lors d'un traitement prolongé, peut gêner la respiration. (17)

Les contre-indications de ces molécules sont: infections oro-bucco-nasale et/ou ophtalmique à l'*Herpès simplex virus*, épistaxis, ulcère digestif en évolution non traité, tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée, hypersensibilité et présence d'une candidose. L'âge fait également partie des contre-indications pour le Fluticasone. Il convient également d'éviter le recours aux corticoïdes après un traumatisme ou une chirurgie au niveau du nez, afin d'éviter un retard de cicatrisation. (17)

Le pharmacien doit indiquer aux patients qu'il peut y avoir des picotements, une irritation locale ou des sensations de brûlures pendant les premiers jours de traitement. Les traitements à base de corticoïdes positivent les tests de dopage, des précautions sont à prendre lors de la délivrance à des sportifs. (14)

Les corticoïdes par voie nasale sont les plus étudiés dans la rhinite allergique. Ils sont parmi les plus efficaces, agissant à la fois sur les symptômes nasaux et conjonctivaux. (18)

#### I.E.3.d. Anti-leucotriènes

Les leucotriènes sont retrouvés dans les voies nasales après contact avec l'allergène: ce sont des médiateurs de l'inflammation. En France, dans la famille des anti-leucotriènes, on retrouve uniquement le Montélukast. (17)

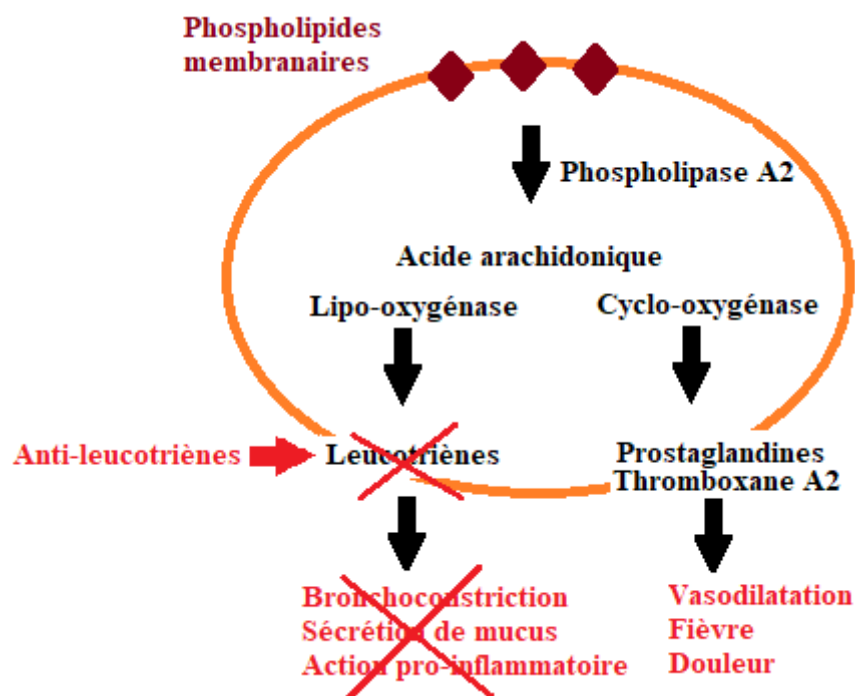


Figure 18: Mécanisme d'action des anti-leucotriènes (5)

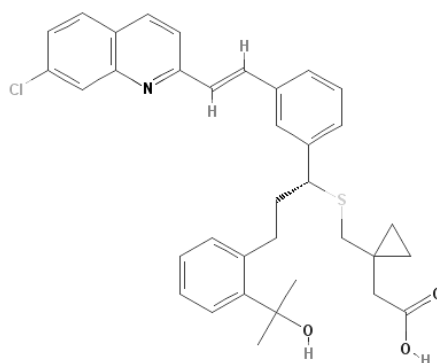
Le Montélukast un antagoniste des récepteurs CysLT1 présents dans les voies respiratoires et dans les cellules de l'immunité (mastocytes et polynucléaires éosinophiles) (Figure 18). Il est aussi

efficace dans la rhinite allergique saisonnière que les antihistaminiques H1 oraux. Les corticoïdes locaux ont une efficacité supérieure aux anti-leucotriènes. L'autorisation de mise sur le marché du Montélukast précise qu'il doit être prescrit pour apporter un soulagement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière dans le cadre d'un traitement additif chez les patients présentant déjà un asthme. (2) (17)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie
Montélukast	Singulair	6 mois	1/j le soir

**Tableau 6: Le Montélukast: âge minimum et nombre de prises recommandés en France (17)**

La posologie du Montélukast est de 10 mg pour les adolescents et adultes de plus de 15 ans, à raison d'une prise par jour le soir. Des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles pour les enfants âgés de 6 à 14 ans et des granulés en sachets à la dose de 4 mg pour les enfants âgés de 6 mois à 5 ans. (17)



**Figure 19: Structure du Montélukast (20)**

Chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, l'avis d'un pédiatre ou d'un pneumologue est requis pour établir le diagnostic d'asthme persistant.

Des interactions entre le Montélukast et le Phénobarbital, la Phénytoïne et la Rifampicine existent. Elles doivent être prises en compte lors de la prescription.

Les effets indésirables les plus fréquents sont: une infection des voies aériennes supérieures, des troubles digestifs, un rash cutané et une augmentation des transaminases sériques. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie au Montélukast ou aux excipients associés.

Le Montélukast n'est pas un traitement typique de la rhinite allergique, mais de l'asthme. Il est utilisé en complément du traitement antiasthmatique lorsque les antihistaminiques H1 ou les corticoïdes nasaux sont mal tolérés. (17)

### **I.E.3.e. Les vasoconstricteurs**

Il n'y a aucun décongestif, autrement appelé vasoconstricteur, qui possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la rhinite allergique en France. On peut avoir recours à un vasoconstricteur en début de traitement lorsque l'obstruction nasale persiste. Les vasoconstricteurs locaux peuvent être seuls, associés à un corticoïde, à un antiseptique ou à un mucolytique. Les molécules que l'on retrouve dans cette famille sont l'Oxymétazoline, la Naphazoline, l'Ephédrine ou encore le Tuaminoheptane (Tableau 7). (17)



Les vasoconstricteurs sont des sympathomimétiques agissant principalement sur les récepteurs alpha-adrénergiques.

Ces récepteurs sont présents dans de nombreux organes. Dans les vaisseaux, les vasoconstricteurs provoquent une diminution de la lumière vasculaire qui correspond à l'espace disponible pour que le sang puisse circuler. Lorsque cette lumière est réduite, la pression artérielle augmente.

Cette hypertension provoque parfois des effets indésirables cardiaques ce qui rend leur utilisation au long cours déconseillée. Ils sont contre-indiqués chez les patients présentant des pathologies ou des antécédents cardiovasculaires, des antécédents d'accident vasculaire cérébral, une hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, une insuffisance coronarienne sévère.

Dans les bronches, les vasoconstricteurs entraînent une bronchoconstriction. Ils sont à utiliser avec précaution chez les patients asthmatiques.

Sur les sphincter vésical, la vasoconstriction peut entraîner une rétention urinaire et des troubles urétrorostatiques.

Dans l'œil, ils provoquent une constriction du muscle dilatateur de l'iris qui provoque une mydriase et facilite la survenue de glaucome par fermeture de l'angle.

Le système nerveux central est également perturbé par ces molécules qui agissent sur le tonus sympathique ou la sédation. Ils sont à éviter chez les patients avec des antécédents de convulsions. (17) (21) (22)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie
<b>Sympathomimétiques alpha</b>			
<b>Oxymétazoline</b>	Aturgyl Deturgylone Permazène	15 ans	2-3/j
<b>Naphazoline</b>	Derinox pulv nasale	15 ans	3-6/j
<b>Ephédrine</b>	Rhino sulfuryl	15 ans	2-5/j
<b>Tuaminoheptane</b>	Rhinofluimucil	15 ans	3-4/j

**Tableau 7: Vasoconstricteurs disponibles en France (17)**

Leurs effets indésirables sont dus aux mêmes mécanismes: troubles cardiaques, risque de glaucome, sècheresse buccale, céphalées, convulsions, agitation, rétention urinaire, hypertension, etc.

Réservés aux patients de plus de 15 ans, les vasoconstricteurs administrés par voie nasale sont dispensés uniquement sur prescription médicale. Totalement déconseillés dans le traitement de la rhinite allergique, les vasoconstricteurs par voie orale sont en vente libre en officine. (2) (14)

### **I.E.3.f. Les anticholinergiques**

Le Bromure d'Ipratropium peut être utilisé dans certaines rhinites allergiques, lorsque la rhinorrhée reste abondante après l'échec d'une thérapie par antihistaminiques H1 ou corticoïdes par voie nasale (Tableau 8).

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie
<b>Anticholinergiques</b>			
<b>Bromure d'Ipratropium</b>	Atrovent 0.03%	15 ans	2-3/j

**Tableau 8: Anticholinergique indiqué dans la rhinite allergique disponible en France (17)**

Il agit en réduisant directement la sécrétion des glandes nasales muqueuses et séromuqueuses. C'est un ammonium quaternaire dérivé de l'Atropine (Figure 20).

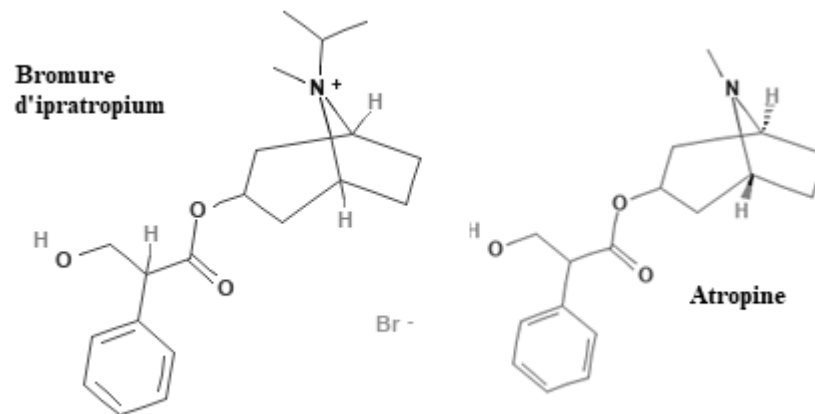


Figure 20: Structure du Bromure d'Ipratropium et de l'Atropine (20)

Contre-indiqué dans le traitement des rhinites infectieuses ou l'hypersensibilité, ses effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, l'épistaxis, la sécheresse, l'irritation ou la gêne nasale. (17)

## I.F. Les antihistaminiques H1

Il existe de très nombreux médicaments appartenant à la famille des antihistaminiques H1. Ils ont plusieurs indications: toux, hypnotique, migraine, etc. Par ailleurs, ils ont en commun leur mécanisme d'action, ils s'opposent à la fixation de l'histamine. (6)

### I.F.1. Généralités

Les antihistaminiques H1 sont principalement des antagonistes non compétitifs des récepteurs à l'histamine 1. Leur fixation au récepteur est lentement réversible et leur action persiste même après leur élimination. Lorsque l'histamine est en excès, elle ne déplace pas les antihistaminiques de leur liaison avec le récepteur. (6) (23)

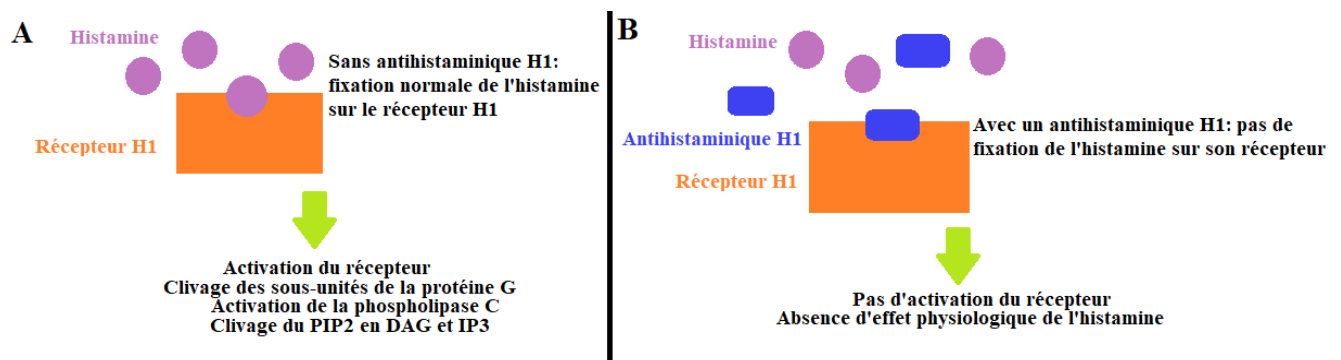


Figure 21: Fixation de l'histamine sur le récepteur H1 sans antihistaminique H1 (A) et avec antihistaminiques H1 (B)

Les effets anticholinergiques apparaissent lorsque la liaison au récepteur H1 n'est pas assez spécifique (Figure 21).

En se fixant sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, les antihistaminiques H1 non sélectifs vont avoir des effets atropiniques indésirables: mydriase, constipation, rétention urinaire, etc.

Une classification souvent utilisée pour différencier les antihistaminiques H1 est la classification qui les différencie en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations (Tableau 9). Cette classification est basée sur la chronologie de découverte des antihistaminiques H1. Par extension, il est souvent dit que les antihistaminiques H1 de 1<sup>ère</sup> génération sont sédatifs. Or, la Méquitazine n'est pas sédatif. Cela s'explique par sa structure chimique (Figure 28). (6) (17)

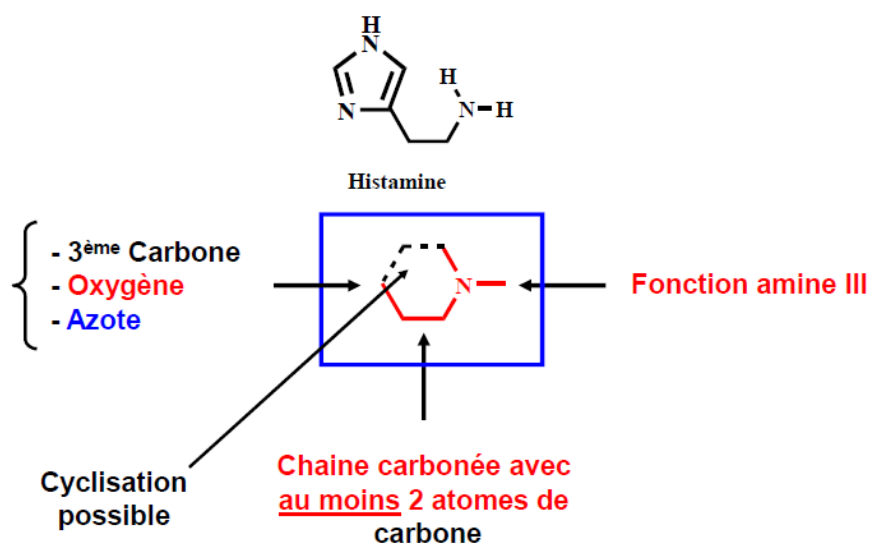
La Food and Drug Administration (FDA), contrairement à l'ANSM, classe la Cétirizine et la Lévocétirizine dans les antihistaminiques H1 sédatifs. Cette classification par génération ne reflète pas fidèlement les propriétés de ces substances. (24) (25)

Antihistaminiques de 1 <sup>ère</sup> génération	Antihistaminiques de 2 <sup>ème</sup> génération
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alimémazine</li> <li>- Bromphéniramine</li> <li>- Cyproheptadine</li> <li>- Dexchlorphéniramine</li> <li>- Hydroxyzine</li> <li>- Kétotifène</li> <li>- Méquitazine</li> <li>- Prométhazine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilastine</li> <li>- Cétirizine</li> <li>- Desloratadine</li> <li>- Ebastine</li> <li>- Féxofenadine</li> <li>- Lévocétirizine</li> <li>- Loratadine</li> <li>- Mizolastine</li> <li>- Rupatadine</li> </ul>

**Tableau 9: Classification des antihistaminiques H1 selon l'ANSM (25)**

La Figure 22 présente la structure chimique commune à tous les antihistaminiques H1. Ils possèdent systématiquement une fonction amine tertiaire et une chaîne carbonée avec deux atomes de carbone au minimum. Il s'agit d'un atome d'azote relié à trois atomes, dont un carbone qui sera lui-même relié à un autre carbone. La structure de base est en rouge sur la figure. Cette structure possède de fortes similitudes avec l'histamine, ce qui permet de mieux cibler ses récepteurs.

Les molécules sont ensuite composées de plusieurs fonctions qui vont distinguer les sous-familles et déterminer leurs activités (cyclisation, troisième carbone, atome d'oxygène ou d'azote en plus, etc.).



**Figure 22: Structure de base et relation structure/activité des antihistaminiques H1 (6)**

Il existe différentes familles chimiques: diarétyéthanolamines, diarylalkylamines, tricycliques, cyclizines et d'autres structures que nous allons détailler.

Les antihistaminiques H1 sont utilisés et administrés par voie orale, nasale et oculaire dans la rhinite allergique.

Les antihistaminiques H1 ont l'indication dans la rhinite allergique intermittente ou persistante que les symptômes soient bénins, modérés ou sévères. (18)

Les principales molécules antihistaminiques H1 sédatives administrées par voie orale sont la Dexchlorphéniramine, la Bromphéniramine, la Prométhazine, la Cyproheptadine ou le Kétotifène. (17)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie	Heure de prise
<b>Antihistaminiques H1 voie orale sédatifs</b>				
<b>Dexchlorphéniramine</b>	Polaramine	30 mois	3-4/j	Privilégier les prises vespérales
<b>Bromphéniramine</b>	Dimegan	12 ans	2/j	Privilégier les prises vespérales
<b>Prométhazine</b>	Phenergan	1 an	1-2/j	Privilégier les prises vespérales
<b>Alimémazine</b>	Théralène	1 an	1-2/j	Privilégier les prises vespérales
<b>Cyproheptadine</b>	Periactine	6 ans	1-5/j	Privilégier les prises vespérales
<b>Kétotifène</b>	Zaditen	4 ans	1-2/j	-

*Tableau 10: Antihistaminiques H1 sédatifs administrés par voie orale* (17) (26)

Le principal effet secondaire de ces antihistaminiques H1 est la sédation. L'effet sédatif se fait ressentir pour toutes les molécules antihistaminiques H1 qui ont la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique (BHE). Lorsque les antihistaminiques H1 ont la capacité d'atteindre le système nerveux central, ils bloquent l'action de l'histamine, ce qui provoque un effet sédatif.

Les antihistaminiques H1 sédatifs provoquent une baisse de la vigilance, induisent des sensations vertigineuses, des troubles de la coordination motrice et stimulent la sensation de faim.

Ces molécules ont aussi des propriétés antagonistes sur d'autres récepteurs: muscariniques, adrénergiques et sérotoninergiques. Elles manquent de spécificité. Leurs propriétés anticholinergiques provoquent une sécheresse buccale, une tachycardie, de la rétention urinaire, une constipation et des troubles de l'accommodation (mydriase). (17)

Leur demi-vie est courte et souvent l'administration doit être pluriquotidienne. (17)

Les antihistaminiques H1 peu sédatifs administrés par voie orale sont l'Ebastine, la Fexofénadine, la Méquitazine, la Loratadine, la Desloratadine, la Rupatadine, la Cétirizine, la Lévocétirizine, la Mizolastine et la Bilastine (Tableau 11). Une prise quotidienne suffit car leur demi-vie est longue. (17)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie	Heure de prise
<b>Antihistaminiques H1 voie orale peu sédatifs</b>				
<b>Ebastine</b>	Kestin Kestinlyo Ebastine	12 ans	1-2/j	-
<b>Fexofénadine</b>	Telfast	12 ans	1/j	-
<b>Méquitazine</b>	Primalan	2 ans	1-2/j	Privilégier les prises vespérales
<b>Loratadine</b>	Clarytine	2 ans	1/j	-
<b>Desloratadine</b>	Aerius Dasselta	2 ans	1/j	-
<b>Rupatadine</b>	Wystamm	12 ans	1/j	-
<b>Cétirizine</b>	Virlix Zyrtec Zyrtecsec	2 ans	1/j	-
<b>Lévocétirizine</b>	Xyzall	2 ans	1/j	-
<b>Mizolastine</b>	Mizollen Mizocler	12 ans	1/j	-
<b>Bilastine</b>	Bilaska Inorial	12 ans	1/j	-

**Tableau 11: Antihistaminiques H1 peu sédatifs administrés par voie orale (17)**

Les principales contre-indications auxquelles le pharmacien doit faire attention au comptoir lors de la délivrance d'antihistaminiques H1 par voie orale sont:

- l'hypersensibilité au principe actif, ainsi qu'aux allergies croisées avec la classe des phénothiazines,
- les déficits cognitifs,
- le glaucome à angle fermé si l'antihistaminique H1 a des propriétés atropiniques,
- le risque de rétention urinaire ou d'hypertrophie bénigne de la prostate,
- les troubles cardiaques, en particulier les anomalies de l'espace QT et
- les insuffisances hépatiques et/ou rénales en fonction de l'élimination de l'antihistaminique H1.

Il faut également être attentif aux interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments anticholinergiques, les dépresseurs du système nerveux central, les médicaments allongeant l'espace QT et les inhibiteurs enzymatiques. (17)

Les effets indésirables fréquents lors de la prise d'antihistaminiques H1 sont principalement une sédation, parfois recherchée, des effets anticholinergiques tels que la constipation, une sensation de bouche sèche ou de la tachycardie, une prise de poids, une photosensibilisation et une hypotension orthostatique avec la classe des phénothiazines. (17)

La seule molécule qui a l'AMM dans la rhinite allergique en administration par voie nasale est l'Azélastine (Tableau 12). (17)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie
<b>Antihistaminiques H1 voie nasale</b>			
<b>Azélastine</b>	Allergodil Proallergodil	6 ans	2/j

**Tableau 12: Antihistaminiques H1 administrés par voie nasale (17)**

Les effets indésirables de l'administration d'antihistaminiques H1 par voie nasale sont principalement locaux: éternuements répétés, écoulement nasal, irritation locale, épistaxis. Lorsque le liquide s'écoule dans le pharynx, il peut également entraîner une modification du goût qui peut être à l'origine d'une mauvaise observance du traitement.

La seule contre-indication est l'hypersensibilité. (17)

La Lévocabastine, le Kétotifène, l'Azélastine, l'Epinastine ou encore l'Olopatadine sont les antihistaminiques H1 présents dans les collyres indiqués dans la rhinite allergique lorsqu'elle est associée à une conjonctivite. (17)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie
<b>Antihistaminiques H1 voie oculaire</b>			
<b>Lévocabastine</b>	Allergiflash 0.05% Levofree 0.05% Levophta 0.05%	-	3-4/j
<b>Kétotifène</b>	Kétotifène Thea Monoketo Zalerg Zalergonium	3 ans	2/j
<b>Azélastine</b>	Allergodil 0.05%	-	1-4/j
<b>Epinastine</b>	Purivist	12 ans	2/j
<b>Olopatadine</b>	Olopatanol	3 ans	2/j

**Tableau 13: Les antihistaminiques H1 administrés par voie oculaire (6)**

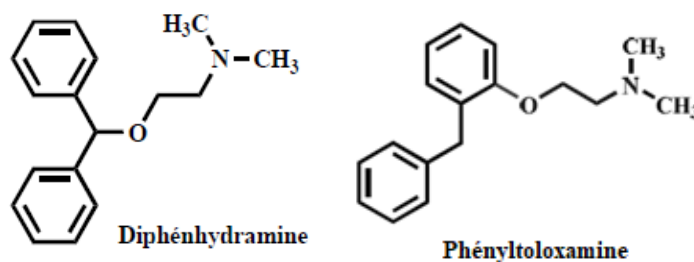
Les antihistaminiques H1 par voie oculaire ont des effets indésirables locaux (douleur oculaire, vision flou, irritation oculaire, etc.). Agissant localement, ils s'administrent principalement deux fois par jour. Cette action locale limite, comme pour l'Azélastine en voie nasale, les contre-indications à l'hypersensibilité. (17)

## I.F.2. Structures chimiques des antihistaminiques H1

Les propriétés des antihistaminiques H1 et leurs effets indésirables s'expliquent par leurs structures chimiques.

### I.F.2.a. Diaryléthanolamines et dérivés

Le suffixe de cette famille est "amine". Les molécules de cette famille possèdent deux motifs aromatiques diaryl, une fonction alcool et la fonction amine tertiaire (Figure 23).



**Figure 23: Structures de la Diphénhydramine et de la Phényltoloxamine (6)**

La Diphénylhydramine est présente dans une spécialité pour lutter contre les symptômes du rhume. La Phényltoloxamine est utilisée en association à du Céthexonium dans les sprays nasaux utilisés dans la rhinite allergique. (17)

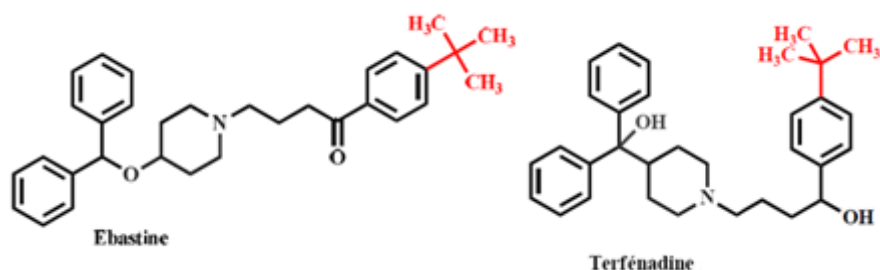


Figure 24: Structure de l'Ebastine et de la Terfénadine (6)

Ce groupe comprend aussi la Terfénadine, de l'Ebastine, de la Fexofénadine et de la Lévocabastine.

La Terfénadine et l'Ebastine possèdent un groupement tertibutyle (en rouge) qui est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 pour que la molécule devienne active. Le groupement benzène tertibutyle est responsable d'allongement de l'espace QT via l'activation du canal hERG. Le canal hERG est un canal potassique situé au niveau des cardiomyocytes et impliqué dans la repolarisation des cellules cardiaques. Lorsque une molécule se lie à ce canal, il y a un blocage de son ouverture et un ralentissement de la repolarisation des cardiomyocytes, qui conduit à l'allongement de l'espace QT. (6)

Les torsades de pointe sont un type de tachycardie ventriculaire. Elles peuvent conduire à des malaises avec perte de connaissance, des syncopes et pour les cas les plus graves un arrêt cardiaque. (27)

La Terfénadine a été retirée du marché à cause de cet effet indésirable. Elle a été remplacée par la Fexofénadine, son métabolite, qui n'a pas d'affinité pour le canal hERG.

L'Ebastine, qui possède le même groupement tertibutyle, est toujours sur le marché et provoque ce même effet indésirable. Comme la Terfénadine, elle possède un métabolite qui n'a pas d'affinité pour le canal hERG, la Carébastine, aujourd'hui non commercialisée. (6)

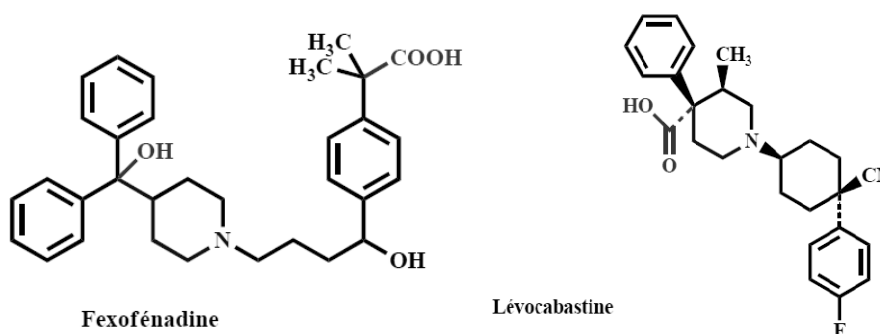
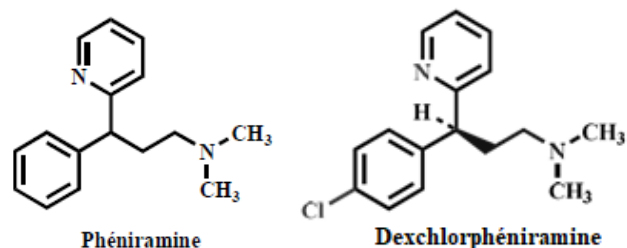


Figure 25: Structure de la Fexofénadine et de la Lévocabastine (6)

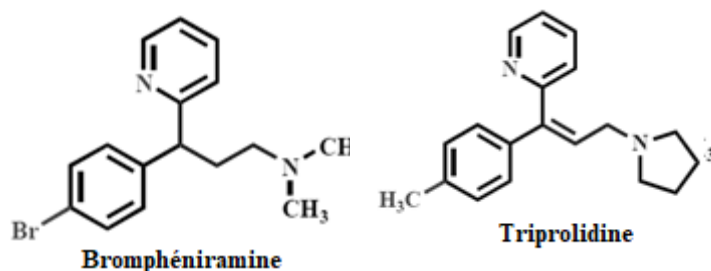
L'Ebastine et la Fexofénadine sont utilisées dans le traitement des allergies par voie orale (Tableau 11). La Lévocabastine est retrouvée dans des collyres pour lutter contre les conjonctivites allergiques (Tableau 13). (17)

### I.F.2.b. Diarylalkylamines et dérivés

Le suffixe de cette famille est "amine" ou souvent "phéniramine". Cette famille regroupe la Phéniramine, la Bromphéniramine, la Dexchlorphéniramine et la Triprolidine (Figure 26 et 27).



**Figure 26: Structure de la Phéniramine et du Dexchlorphéniramine (6)**



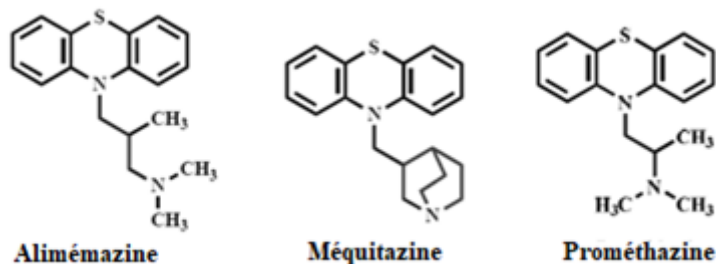
**Figure 27: Structure de la Triprolidine et de la Bromphéniramine (6)**

La Phéniramine et la Triprolidine sont indiquées dans les traitements du rhume pour leur effet vasoconstricteur nasal. Les molécules de Dexchlorphéniramine et le Bromphéniramine sont indiquées dans la rhinite allergique (Tableau 10). Ces molécules sont toutes sédatives, anticholinergiques et allongent l'espace QT. (6) (17)

### I.F.2.c. Tricycliques

Dans la famille des antihistaminiques H1 tricycliques, il y a les phénothiazines et les diarylcycloheptadiènes.

Le suffixe de la famille des phénothiazines est majoritairement "azine". Cette famille comprend la Prométhazine, l'Alimémazine, la Méquitazine. Elles sont anticholinergiques et sédatives, sauf la Méquitazine (Figure 1 et 2). Ces molécules sont toutes très photosensibilisantes car elles sont photo-oxydables. (6)



**Figure 28: Molécules de la famille des phénothiazines (6)**

La Méquitazine et la Prométhazine sont indiquées dans la rhinite allergique, la conjonctivite et les urticaires.

L'Alimémazine est indiquée dans la rhinite allergique, la conjonctivite, les urticaires, en prémédication d'une anesthésie générale chez l'enfant, dans l'insomnie occasionnelle et en cas de toux sèche.



L'Alimémazine, la Méquitazine et la Prométhazine présentent un risque d'agranulocytose, de confusion mentale et d'hallucination. (17)

"Tadine" est le principal suffixe des diarylcycloheptadiènes. Cette famille comprend la Cyproheptadine. Cette molécule est sédatrice et orexigène. L'effet orexigène se définit par une augmentation de l'appétit. Elle est aussi anticholinergique car elle bloque les récepteurs muscariniques. (6)

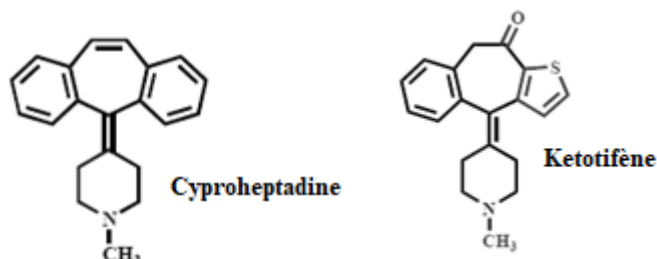


Figure 29: Structure de la Cyproheptadine et du Kétotifène (6)

La Cyproheptadine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'agranulocytose. Elle peut causer des effets indésirables de type: érythème, anomalies du bilan hépatique et augmentation de l'appétit.

Le Kétotifène est un autre diarylcycloheptadiène, sédatif et anticholinestérasique. Il a un effet indésirable orexigène. (17)

On trouve des diarylcycloheptadiènes non sédatifs comme la Loratadine, la Rupatadine et la Desloratadine.

La Loratadine présente un carbamate (en rouge) et un cycle pyridine (azote en rouge) avec un azote protonable (en bleu) qui par conséquent présente une charge au pH physiologique (Figure 30). Comme l'azote est protoné, la molécule ne passe plus la barrière hémato-encéphalique. Cela explique qu'elle n'a pas d'action sédatrice.

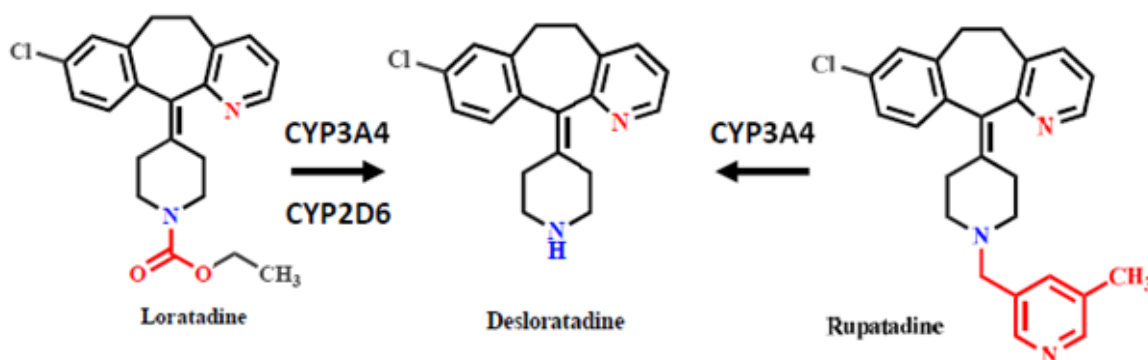


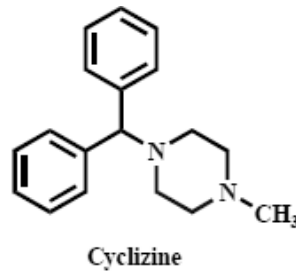
Figure 30: Structures de la Loratadine, Desloratadine et de la Rupatadine (6)

La Rupatadine présente deux pyridines (en rouge) qui sont également protonées à pH physiologique. La Desloratadine est le principal métabolite des deux molécules précédentes. La fonction portée sur la pyridine (en bleu) est désalkylée ou déprotégée et cela forme la Desloratadine qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (Figure 30).

Tous les diarylcycloheptadiènes présentés ont des indications dans le traitement de la rhinite allergique (Tableau 10 et 11). (17)

#### I.F.2.d. Cyclizines

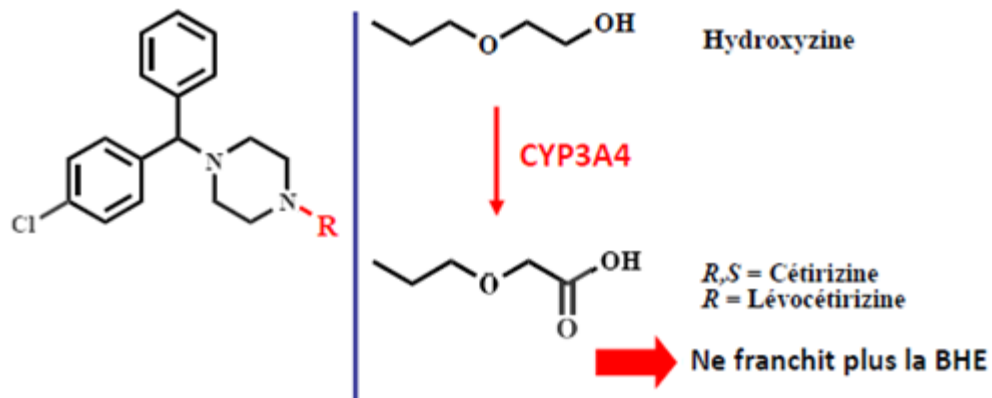
Les suffixes de cette famille sont "izine" ou "yzine" ou "ozine" car leur structure de base est une cyclizine (Figure 31). Les cyclizines sont sédatives et anticholinergiques.



**Figure 31: Structure générale d'une cyclizine** (6)

Dans cette famille, il y a l'Hydroxyzine. Elle est utilisée comme anxiolytique et allonge l'espace QT. Lors de la métabolisation de l'Hydroxyzine par le cytochrome 3A4, le principal métabolite formé est la Cétirizine. La Lévocabétirizine correspond à l'énantiomère lévogyre de la Cétirizine. La Cétirizine et la Lévocabétirizine ont un groupement qui est ionisable et comme pour la Loratadine, la molécule ionisée ne passe plus la BHE. Ne pouvant atteindre le SNC, ces molécules ne sont pas sédatives. Elles n'ont plus de propriété anticholinergique et leur affinité pour les canaux hERG est diminuée. Il y a moins de risques d'allongement de l'espace QT. (6)

Ces différences chimiques expliquent les différentes indications de ces molécules. L'Hydroxyzine est indiquée dans l'anxiété car elle possède des propriétés sédatives, en passant la BHE. La Cétirizine et la Lévocabétirizine sont indiquées dans le traitement de l'allergie (Tableau 11).



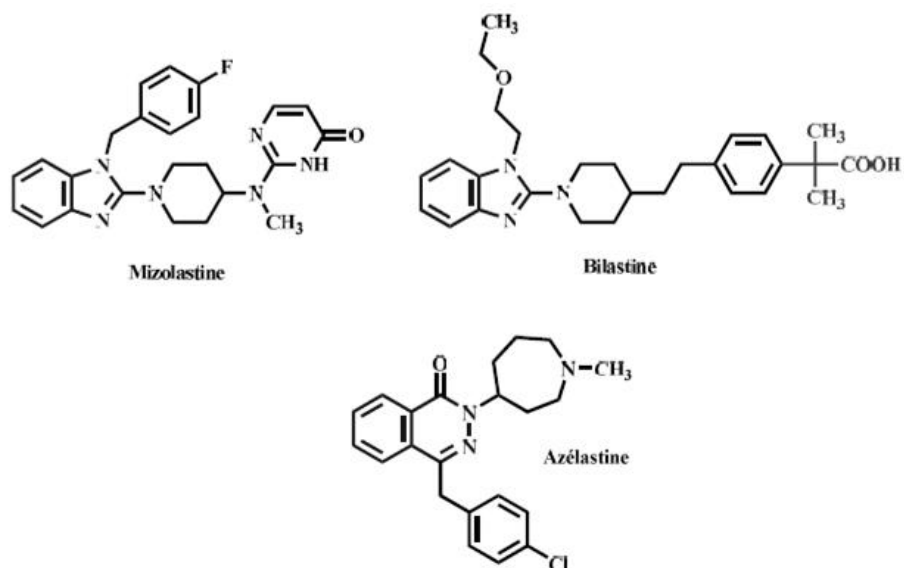
**Figure 32: Métabolisation de l'Hydroxyzine en Cétirizine** (6)

Éliminée par le rein, la Cétirizine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale avec un DFG inférieur à 10mL/min. (17)

### I.F.2.e. Autres structures

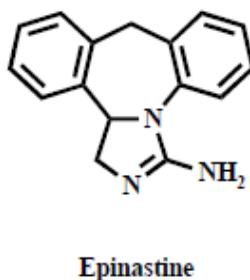
Il existe d'autres molécules ayant une structure chimique différente des familles précédentes. Le suffixe de cette famille est "lastine".

Il y a les antagonistes H1 bicycliques: Mizolastine, Bilastine et Azélastine. La Mizolastine et la Bilastine ont des indications dans le traitement de fond des allergies (Tableau 11) tandis que l'Azélastine se retrouve dans les collyres et les sprays nasaux pour lutter contre les symptômes locaux de l'allergie (Tableau 12 et 13). (17)



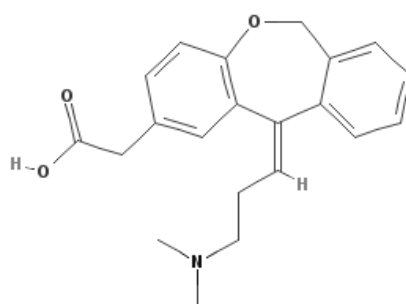
**Figure 33: Structure de la Mizolastine, Bilastine et de l'Azélastine (6)**

On retrouve aussi l'Épinastine, antagoniste H1 tétracyclique retrouvée dans un collyre antiallergique (Tableau 13).



**Figure 34: Structure de l'Épinastine (6)**

L'Olopatadine est retrouvée dans les collyres pour traiter les signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques (Figure 13). (17)



**Figure 35: Structure de l'Olopatadine (20)**

Les antihistaminiques H1 sont principalement caractérisés par leurs propriétés sédatives et anticholinergiques. Ces deux propriétés sont à prendre en compte dans le choix de la molécule, lors de la prescription ou de la dispensation au comptoir (Tableau 14).

Familles et molécules	Propriétés
<u>Diaryléthanolamines - "Amines"</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diphénylhydramine</li> <li>- Phényltoloxamine</li> </ul>	Sédatives Anticholinergiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fexofénadine</li> <li>- Lévocabastine</li> <li>- Ebastine</li> </ul>	Non sédatives Non anticholinergiques Ebastine = allongement de l'espace QT
<u>Diarylalkylamines - "Amines" "Phéniramines"</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phéniramine</li> <li>- Bromphéniramine</li> <li>- Dexchlorphéniramine</li> <li>- Triprolidine</li> </ul>	Sédatives Anticholinergiques Allongent l'espace QT
<u>Tricycliques</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Phénothiazines - "Azines"</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prométhazine</li> <li>- Alimémazine</li> </ul> </li> <li>- Méquitazine</li> </ul>	Sédatives Anticholinergiques Photosensibilisantes
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méquitazine</li> </ul>	Non sédatif Anticholinergique Photosensibilisant
<u>Tricycliques</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Diarylcycloheptadiènes</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyproheptadine</li> <li>- Kétotifène</li> </ul> </li> <li>- Loratadine</li> <li>- Rupatadine</li> <li>- Desloratadine</li> </ul>	Sédatives Anticholinergiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Loratadine</li> <li>- Rupatadine</li> <li>- Desloratadine</li> </ul>	Non sédatives Non anticholinergiques
<u>Cyclizines</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydroxyzine</li> <li>- Cétirizine</li> <li>- Lévocétirizine</li> </ul>	Sédatif Anticholinergique Allonge l'espace QT
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cétirizine</li> <li>- Lévocétirizine</li> </ul>	Non sédatives Non anticholinergiques
<u>Autres structures</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilastine</li> <li>- Azélastine</li> <li>- Olopatadine</li> <li>- Mizolastine</li> </ul>	Non sédatives Non anticholinergiques

**Tableau 14: Propriétés sédatives et anticholinergiques des antihistaminiques H1 par familles chimiques délivrées pour traiter la rhinite allergique (6)**

Il existe de nombreuses indications à la prescription d'antihistaminiques H1: allergie, mal des transports, anxiété, toux sèche, troubles du sommeil, etc. Beaucoup sont disponibles en libre accès à la pharmacie.

Le schéma thérapeutique standard est une prise par jour, entre 5 et 20 mg généralement sauf pour la Fexofénadine (120 mg à 180 mg). Si un effet sédatif est ressenti par le patient, il faut privilégier la prise du soir. (17)

Les lignes directrices ARIA (*The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) recommandent l'utilisation des antihistaminiques de 2<sup>ème</sup> génération car ils ne causent ni sédation, ni interactions avec le cytochrome P450. Il faut les privilégier aux antihistaminiques H1 de 1<sup>ère</sup> génération (Tableau 9). Souvent considérés comme non sédatifs, des études suggèrent cependant des différences de sédation parmi ces molécules (Tableau 15). Hormis la Méquitazine, ils sont dépourvus d'effet anticholinergiques. Des effets indésirables cardiaques sont possibles pour l'Ebastine et la Mizolastine car elles allongent l'intervalle QT. (2) (24)

	Les plus sédatives	Les moins sédatives
Molécules Anticholinergiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diphénhydramine</li> <li>- Phényltoxamine</li> <li>- Diarylalkylamines</li> <li>- Prométhazine</li> <li>- Alimémazine</li> <li>- Cyproheptadine</li> <li>- Kétotifène</li> <li>- Hydroxyzine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méquitazine</li> </ul>
Molécules sans effet anticholinergique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cétirizine et Lévocétirizine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Loratadine et Desloratadine</li> <li>- Rupatadine</li> <li>- Bilastine</li> <li>- Ebastine</li> <li>- Mizolastine</li> <li>- Fexofénadine</li> </ul>

**Tableau 15: Résumé des principales caractéristiques des antihistaminiques H1 prescrits dans le cadre de l'allergie** (6) (24)

Dans la rhinite allergique, la voie orale est à privilégier lors de la prescription d'antihistaminiques H1. L'observance des patients enfants et adultes est meilleure car cette voie évite le désagrément du mauvais goût de la voie intra-nasale. Les antihistaminiques H1 par voie nasale et oculaire peuvent être utilisés dans les rhinites allergiques intermittentes. (14)

## **I.G. Stratégies thérapeutiques**

### **I.G.1. Les associations**

Il existe des associations entre les molécules présentées précédemment. Ces associations permettent une meilleure observance et une meilleure efficacité mais cumulent les effets indésirables et les contre-indications (Tableau 16). (18)

DCI	Nom commercial	Age minimum	Posologie
<b>Azélastine/Fluticasone</b>	Dymista pulv nas	12 ans	2/j
<b>Phényltoxamine/Céthexonium</b>	Biocidan pulv nas	-	4-6/j
<b>Betamétasone/Dexchlorphéniramine</b>	Celestamine cp	6 ans	3-4/j
<b>Cétirizine/Pseudoéphédrine</b>	Actifed rhinite allergique cp Humex rhinite allergique cp	15 ans	2/j

**Tableau 16: Molécules associées dans des spécialités indiquées dans le traitement de la rhinite allergique (17)**

### **I.G.2. Schéma thérapeutique de la rhinite allergique**

Le premier des traitements est l'éviction de l'allergène et des irritants. Il faudra essayer d'y avoir recours dans tous les cas de figure.

Les médicaments qui ont une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la rhinite allergique, les ont le plus souvent eues, sous les anciennes dénominations de la rhinite: c'est-à-dire rhinite saisonnière ou persistante. On utilise cependant les mêmes traitements dans les rhinites intermittentes ou persistantes (Figure 36). (17)

Pour les patients avec des *symptômes intermittents atteints de rhinite allergique bénigne*, on a plusieurs possibilités de traitement, sans préférence. Les médicaments qui ont l'AMM dans la rhinite allergique sont les antihistaminiques H1 par voie orale ou intra-nasale, les décongestifs intra-nasal et les anti-leucotriènes.

Les patients atteints de *rhinite allergique modérée à peu sévère avec des symptômes intermittents* ont les *mêmes traitements que les patients atteints de symptômes persistants et de rhinite bénigne*. Il y a donc les antihistaminiques H1 par voie orale ou intra-nasale, les décongestifs par voie intra-nasale, les corticostéroïdes par voie intra-nasale, les anti-leucotriènes et en dernière intention les cromones. Dans les rhinites allergiques persistantes, le médecin revoit le patient deux à quatre semaines après le début du traitement afin d'évaluer l'efficacité et l'amélioration de l'état de santé du patient. Si le premier traitement est un échec, il faut intensifier le traitement. Si le traitement est bien supporté par le patient et qu'il constate une amélioration des symptômes, le patient continue son traitement pendant un mois. Dans ces rhinites, l'immunothérapie spécifique peut être à considérer.

Les *rhinites allergiques moyennement sévères ou sévères avec des symptômes persistants* ont pour traitement de première intention les corticostéroïdes intra-nasal puis les antihistaminiques H1 ou les anti-leucotriènes par voie orale. Le patient sera revu dans tous les cas deux à quatre semaines après la mise en place du traitement pour une réévaluation. S'il y a une amélioration, le traitement est poursuivi. Dans le cas contraire, après changement et adaptation ou augmentation des doses de traitements, l'observance des patients est à évaluer mais aussi le diagnostic et la recherche d'une infection ou d'autres causes. Si le patient souffre de rhinorrhée, l'Ipratropium, médicament anticholinergique, peut être rajouté. Si le patient n'est toujours pas soulagé, en dernière intention, un décongestif ou un corticostéroïde par voie orale peuvent être utilisés sur une courte durée. Les corticoïdes sont aussi utilisables en début de traitement pour ces patients. Une immunothérapie spécifique est à considérer en fonction des patients. (14)

***Souvent une conjonctivite est associée aux rhinites.*** Pour traiter cette conjonctivite, on dispose d'antihistaminiques H1 par voie orale ou en intraoculaire. Des cromones intraoculaire ont aussi l'AMM dans cette indication. Les collyres à base de cromones requièrent jusqu'à six administrations par jour, ce qui peut rendre plus difficile la compliance des patients aux traitements. (14)

Dans la hiérarchie des traitements, ceux avec le meilleur rapport bénéfice/risque sont à privilégier. Les anti-leucotriènes sont placés après les antihistaminiques H1 dans la stratégie thérapeutique de la rhinite allergique. Bien que le Montélukast ne soit pas recommandé chez les adultes souffrant de rhinite allergique persistante, dans la pratique il est souvent prescrit. (14)

## Traitement et suivi de la rhinite allergique

Vérifier l'asthme, surtout chez les patients ayant une rhinite sévère ou persistante

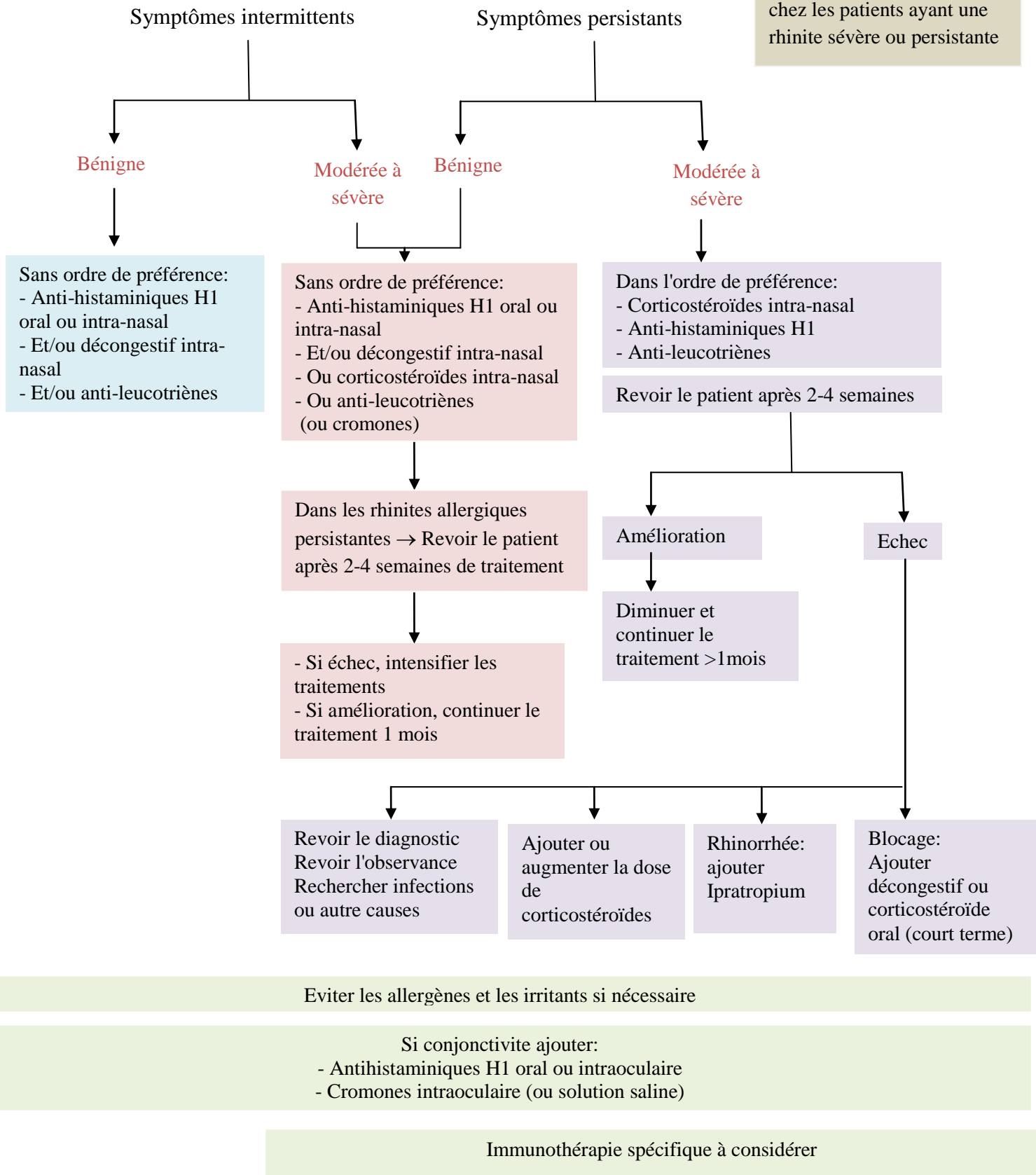


Figure 36: Traitement et suivi de la rhinite allergique (28)



### I.G.3. Traitements alternatifs

En l'absence de preuve d'efficacité, l'homéopathie n'est pas recommandée dans le traitement de la rhinite allergique. Il en est de même pour l'acupuncture, la phytothérapie (pétasite) ou les techniques physiques comme la photothérapie. (14)

### I.G.4. Conseils à l'officine

Les rhinites allergiques légères concernent de nombreux patients qui se traitent par automédication. Dans ce cas, le rôle du pharmacien est essentiel pour orienter vers la ou les bonnes substances et les voies d'administration les plus adaptées à chaque patient. (2)

Pour permettre aux patients d'anticiper la prise des traitements, il existe un site internet mis à disposition du Réseau National de Surveillance Aérobiologique (RNSA). Ce site présente une carte de vigilance de la France, mise à jour quotidiennement (Figure 37). Cette carte indique quels sont les pollens présents dans chaque département et permet d'anticiper le risque d'allergie. Les niveaux vont de zéro, lorsqu'il n'y a pas de pollen, à cinq, lorsque le taux de pollen est très élevé. (29)

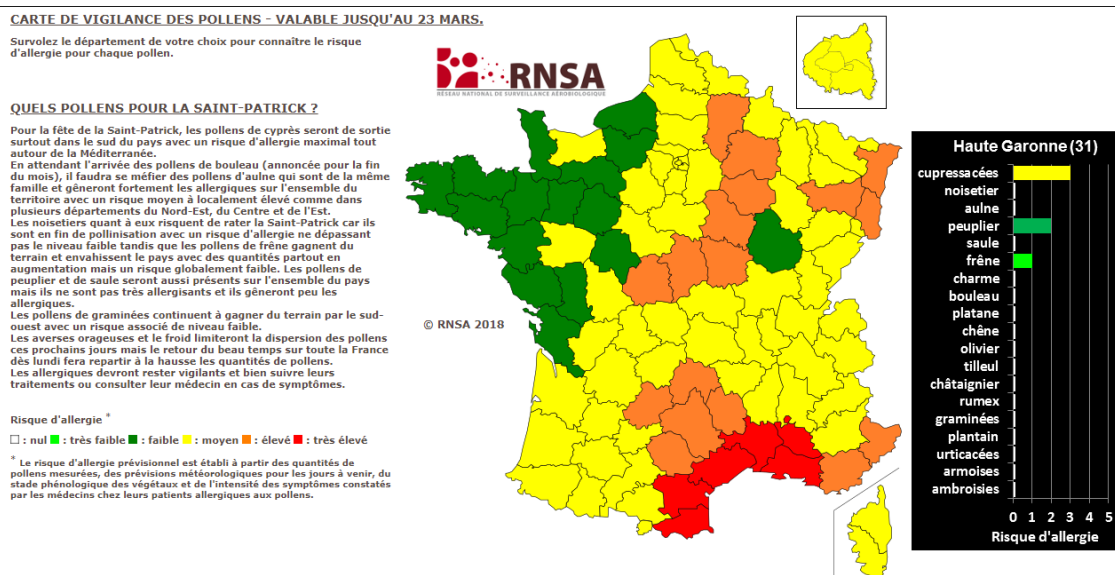


Figure 37: Exemple de carte de vigilance des pollens du RNSA (29)

Dans le cas des allergies aux pollens, il existe de nombreuses mesures préventives que nous pouvons expliquer aux patients.

La première de ces mesures est le lavage régulier des mains, du visage et des cheveux. Cela permet d'éliminer les pollens et allergènes présents sur la peau. Le port de lunettes peut être utile s'il y a du vent, car le vent maintient les pollens en suspension dans l'air. Pour les personnes très allergiques, il faut éviter les sorties les jours de vent et privilégier les sorties après la pluie. La pluie colle les pollens au sol. Les jours de pluie sont aussi à privilégier pour l'aération de la maison, à défaut le matin à l'aube ou le soir au crépuscule.

Afin d'éviter aux vêtements de se charger en pollens, le séchage à l'intérieur est préférable.

Les activités à risque (tonte de la pelouse, pratique d'un sport à l'extérieur ou rouler en voiture les fenêtres ouvertes) sont à éviter.

A l'intérieur de la maison, certains irritants peuvent aussi être évités: tabac, produits d'entretien, parfums, encens, etc.

Ces mesures, contraignantes, sont à prendre lorsque le risque allergique est important. (30)

Pour les allergies aux acariens ou aux moisissures, il existe aussi quelques mesures préventives:

- maintenir une température ambiante aux alentours de 20°C et un taux d'humidité inférieur à 70%,
- privilégier des literies en matières synthétiques et éviter les plumes et la laine,
- utiliser des housses anti-acariens,
- laver les draps toutes les semaines.

L'aspirateur doit être passé régulièrement afin d'éliminer la poussière et les acariens. Pour favoriser leur élimination, les moquettes sont à éviter. Il est préférable de choisir les sols durs, plus facilement lavables. Limiter le nombre de peluches et les laver régulièrement est important lorsque le patient allergique est un enfant. Le RNSA fait également des bulletins de prévisions pour les moisissures. Si des animaux sont présents dans la maison, l'accès aux chambres doit leur être interdit. (31) (32)

Le pharmacien peut recommander des solutions de lavage nasal à base de sérum physiologique ou de solution saline hypertonique. Ces lavages sont réalisables en nébulisation ou en irrigation. La nébulisation a pour but de réhydrater les sécrétions nasales afin de mieux permettre leur évacuation. La nébulisation se pratique avec de petits volumes de solution. Les irrigations se font avec de grands volumes de solution. Elles balayent les sécrétions vers l'arrière des fosses nasales où elles sont évacuées. Généralement l'irrigation est réservée aux nourrissons et aux jeunes enfants. L'irrigation se pratique avant les repas. L'instillation de la solution se fait dans une narine du nourrisson, positionné en décubitus dorsal et la tête tournée sur le côté. Le liquide est instillé dans la narine haute et ressort en balayant les sécrétions. (2) (33)

Le mouchage et les lavages au sérum physiologique sont les traitements de première intention de la femme enceinte. Elle doit privilégier les traitements par voie locale lorsque la rhinite allergique nécessite une prise en charge thérapeutique. Les voies locales ont une diffusion systémique limitée. Les classes thérapeutiques de premier choix sont les corticoïdes locaux et certains antihistaminiques H1 car les études sont très rassurantes concernant leur utilisation pendant la grossesse. L'Acide Cromoglicique et l'Ipratropium Bromure sont utilisables. Sur la durée la plus courte possible le recours aux vasoconstricteurs nasaux est possible (Tableau 18). (2) (34)

Molécules utilisables pendant la grossesse quelque soit le terme:	
<b>Antihistaminiques H1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cétirizine</li> <li>- Desloratadine</li> <li>- Fexofénadine</li> <li>- Lévocétirizine</li> <li>- Loratadine</li> </ul>
<b>Corticoïdes</b>	- Béclométasone et Budésonide en voie locale
<b>Cromones</b>	- Acide Cromoglicique
<b>Anticholinergiques</b>	- Ipratropium Bromure
<b>Vasoconstricteurs nasaux</b>	- Ephédrine en voie nasale, en respectant les posologies et une durée de traitement courte

**Tableau 17: Molécules utilisables pendant la grossesse (34)**

Chez le sportif, l'usage même local de corticoïdes ou de vasoconstricteurs nasaux peut positiver un test de dopage. Les antihistaminiques H1 et les anti-leucotriènes sont à privilégier quelle que soit leur voie d'administration car ils ne sont pas sur la liste des substances interdites dans la pratique sportive. Le recours à l'Ipratropium, au Cromoglycate de Sodium et à l'Acide N Acétyl-Aspartyl-Glutamique est aussi possible. (2) (35)

Il existe des applications que l'on peut indiquer et montrer aux patients au comptoir pour qu'ils apprennent à mieux maîtriser et anticiper les risques allergiques.

Agenda d'allergie MACVI-ARIA® est une application développée par MACVIA-LR (Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillissement Actif en Languedoc-Roussillon) et ARIA (*Allergic rhinitis and its impact on asthma*) (Figure 38).

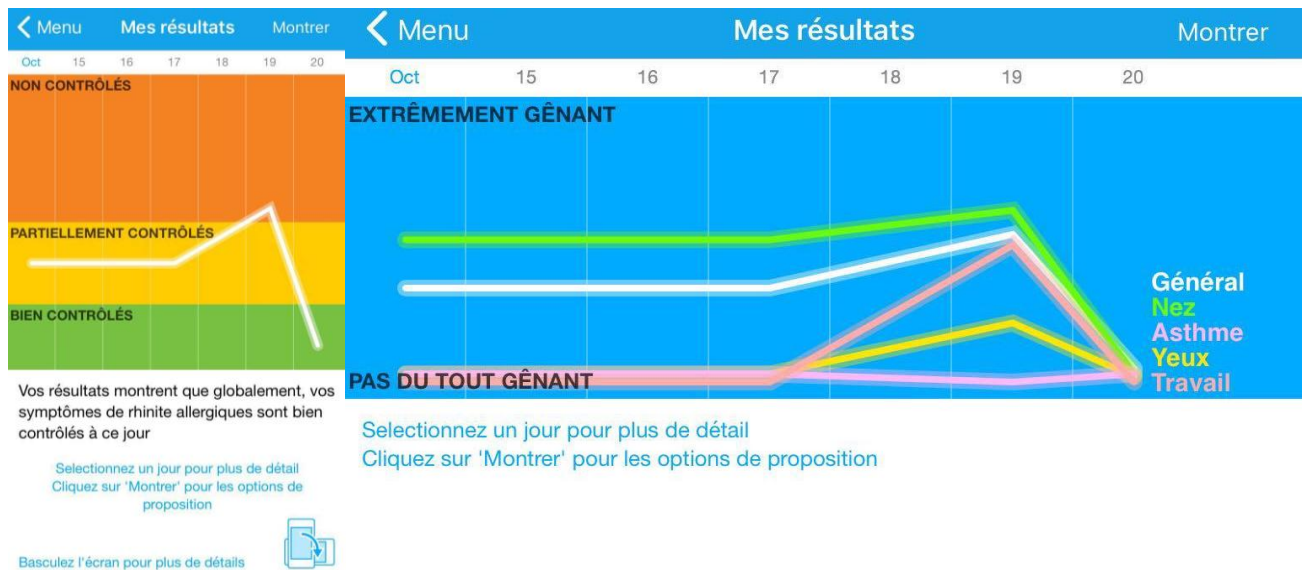


**Figure 38: Présentation de l'application Agenda d'allergie MACVIA-ARIA® (36)**

Dans Agenda d'allergie MACVIA-ARIA® des renseignements concernant le patient sont à préciser: son profil, ses symptômes et ses traitements. Un paramètre permet d'être averti pour penser à renseigner les symptômes et la prise de traitement quotidiennement (Figure 39).

Une fois les paramètres rentrés et les questionnaires quotidiens remplis, une courbe de suivi des symptômes apparaît. Elle permet de visualiser le contrôle de la rhinite allergique (Figure 39). En

scannant le code QR de l'application à l'adresse internet [www.macvia-aria-allergy-diary.com/data](http://www.macvia-aria-allergy-diary.com/data), il est possible de consulter les données à partir d'un ordinateur. Agenda d'allergie MACVIA-ARIA® permet aux patients et aux soignants de suivre l'efficacité des traitements (contrôle des symptômes).



**Figure 39: Courbe de suivi des symptômes quotidiens avec Agenda d'allergie MACVIA-ARIA® (36)**

La deuxième application qu'il est possible de présenter aux patients est iPollen®. C'est une application développée par les laboratoires Urgo®. Elle regroupe des données sur les pollens et le niveau de pollution atmosphérique (Figure 40).



**Figure 40: Cartes de la pollution et des pollens de i-Pollen® du 17/10/2017 (37)**

Sur les cartes, il y a cinq couleurs différentes: le vert clair est un niveau nul, le vert foncé un niveau faible, le orange un niveau moyen et le niveau rouge est un niveau d'alerte fort. En gris, les données ne sont pas disponibles ou n'ont pas pu être renseignées par l'application. Sur la Figure 40, le dix-sept octobre il y avait un niveau de pollution fort dans le département de l'Isère.

ALK Allergik® est un mélange des deux premières applications. Elle permet un suivi des symptômes et des crises et renseigne sur le taux de pollens dans la région. Elle permet d'enregistrer une crise, le nom de ses médecins et planifier des alertes pour rentrer quotidiennement les données.

Une alerte est planifiable pour ne pas oublier un rendez-vous, une prise de traitement ou un renouvellement d'ordonnance à la pharmacie (Figure 41 et 42).



Figure 41: Application ALK Allergik® (38)



Figure 42: Présentation des fonctionnalités de ALK Allergy® (38)

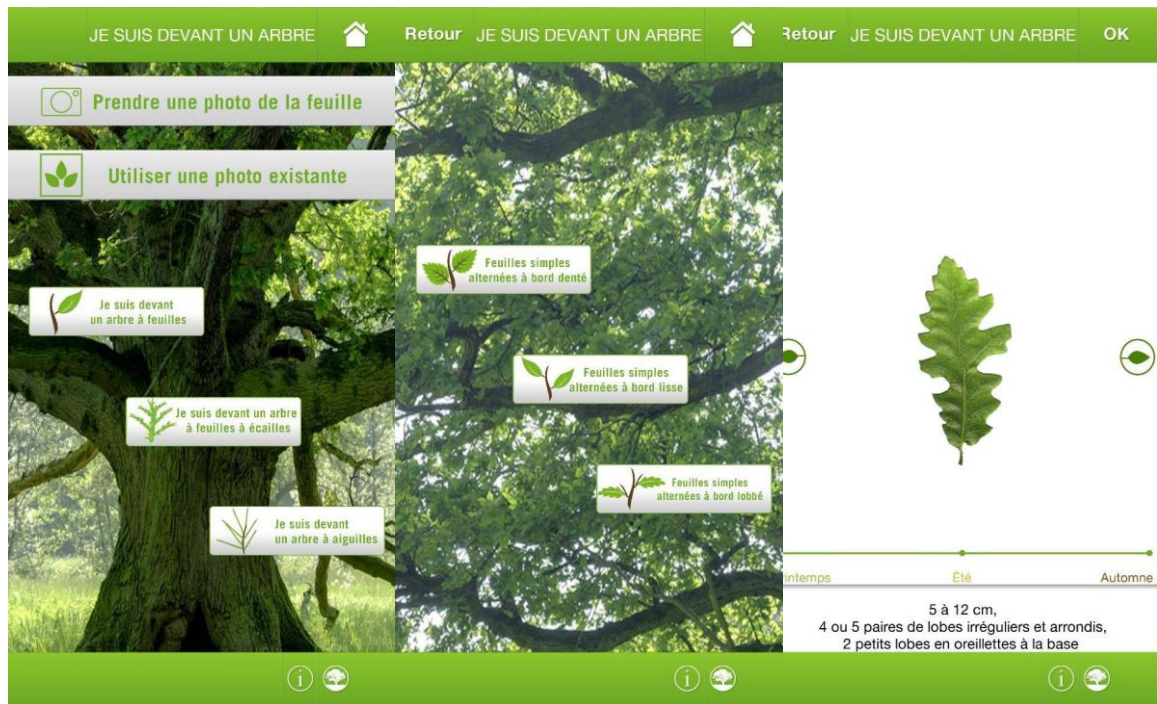
Différents types d'allergies sont enregistrables: pollens, animaux, latex, médicaments et autres. Cette application permet également de découvrir les risques d'allergies croisées. Par exemple, une personne allergique au plantain a des chances plus élevées d'être aussi allergique au melon. (38)

La dernière application est ArbrallergiK® (Figure 43), elle est en lien avec l'application ALK Allergy® et a été développée avec le RNSA. Axée sur les allergies liées aux arbres, elle permet leur identification. Identifier un arbre est possible en prenant une photo ou à l'aide de clés de détermination.



**Figure 43: Présentation de l'application ArbrallergiK® (39)**

Par exemple pour le chêne: arbre à feuilles, feuilles simples, feuilles simples alternées, feuilles simples alternées à bord lobé (Figure 44). On obtient deux propositions. Il suffit de sélectionner la feuille identifiée. Le chêne est décrit avec son potentiel allergisant et la carte de France avec son risque allergénique. Ces cartes de pollinisation des arbres sont disponibles pour de nombreuses espèces en France métropolitaine et en Corse.



**Figure 44: Identification d'un arbre avec ArbrallergiK® (39)**

## **I.H. Conclusion**

La rhinite allergique est une pathologie chronique et le plus souvent handicapante dans la vie quotidienne. Le conseil officinal est essentiel pour les patients. Lorsque plusieurs familles thérapeutiques sont utilisées, il est important de rappeler les posologies et les modalités de prise. Bien que des outils soient à notre disposition, il ne se substituent pas à l'accompagnement des professionnels de santé mais le complète.

## II. LA CHRONOPHARMACOLOGIE

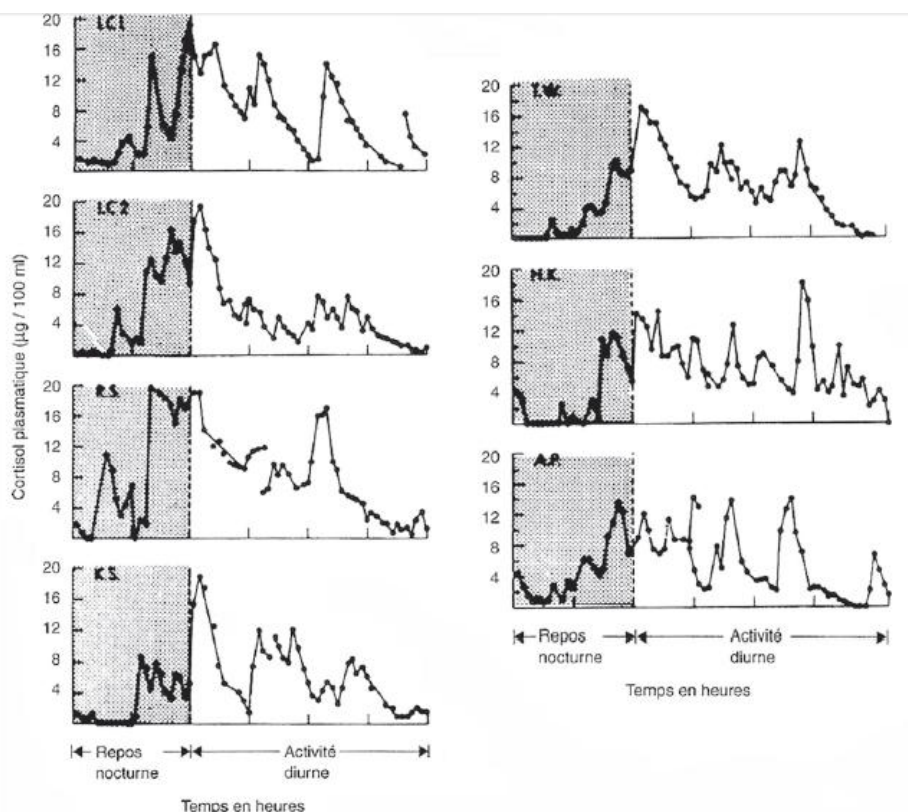
La chronothérapie est une discipline ancienne mais finalement peu enseignée. Elle utilise les connaissances sur l'organisation temporelle de l'humain en vue de restaurer des rythmes biologiques perturbés par la maladie et d'optimiser les effets des médicaments.

Pour arriver à ce but, elle tient compte de la synchronisation des sujets en fonction de repères temporels: rythmes physiologiques (veille/sommeil) ou pathologiques.

L'individualisation de la thérapeutique réalisée grâce à la chronothérapie permet une approche globale et plus humaine des patients. En incluant la chronothérapie au conseil pharmaceutique, l'adhérence des patients aux traitements est facilitée, comme dans l'exemple des corticoïdes.

Les corticoïdes sont des hormones stéroïdiennes naturellement sécrétées par les glandes surrénales. Cette sécrétion suit un rythme nyctéméral (Figure 45). Le pic de cortisol survient au petit matin, vers 6-8h.

Chez les patients atteints d'insuffisance surrénalienne, la substitution glucocorticoïde doit mimer au mieux la sécrétion physiologique. Pour cela, il faut mimer le pic matinal et le nadir vespéral. C'est important d'un point de vue physiopathologique car le cortisol contrôle différentes fonctions comme l'éveil.

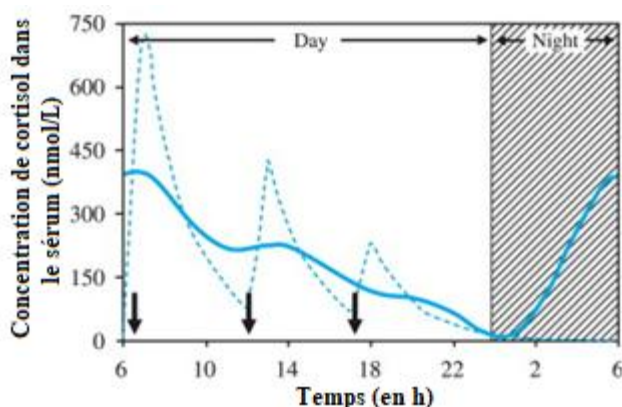


**Figure 45: Variations circadiennes et ultradiennes des concentrations plasmatiques du cortisol total de 7 sujets jeunes adultes et sains. Les échantillons de sang ont été obtenus toutes les 20 minutes pendant 24 heures. La synchronisation est faite par un repos nocturne de minuit à 8h (en gris) et une veille diurne. (40)**

La question se pose alors quant à la fréquence et l'administration des médicaments à base de cortisol dans la journée.



Dans l'insuffisance surrénalienne, le schéma général est d'une prise principale à 8h, une secondaire à 12h et une dernière à 18h. Toutefois, cela ne permet pas de mimer correctement la sécrétion physiologique (Figure 46).



**Figure 46: Comparaison du profil nyctéméral de cortisol plasmatique entre un sujet sain (courbe bleue) et un patient atteint d'insuffisance surrénalienne (courbe en pointillés) substitué par 3 prises d'Hydrocortisone par jour (10 mg à 6h, 5 m à 12h et 2.5 mg à 18h). (41)**

Actuellement des études sont réalisées sur de l'Hydrocortisone à libération prolongée pour mieux se rapprocher de la sécrétion physiologique.

L'utilisation des corticoïdes n'est pas réservée à l'insuffisance surrénalienne. Ils sont aussi utilisés pour traiter les réactions allergiques sévères, des maladies auto-immunes, des atteintes pulmonaires importantes.

Ayant des effets indésirables importants, les corticoïdes doivent être administrés principalement le matin au moment du pic physiologique. L'inhibition de la sécrétion du cortisol, l'altération de son rythme et par extension la modification des rythmes qu'il contrôle sont ainsi limités. C'est ce qui permet de comprendre que si les corticoïdes sont donnés l'après-midi, le rythme du sommeil est perturbé. Plusieurs schémas thérapeutiques sont alors possibles: soit la dose totale est administrée le matin au réveil, soit elle est administrée en deux fois: les 2/3 de la dose à 8h puis le reste à 12h.

Cet exemple emblématique est un exemple de chronopharmacologie. Lorsque les patients viennent à l'officine avec une ordonnance, les horaires de prise de chaque molécule ne sont pas toujours précisés. Lorsque le patient rentre dans l'officine avec une demande de médicaments à prescription facultative, c'est au pharmacien de délivrer le conseil de prise. Dans les deux cas, c'est le plus souvent au pharmacien que le patient pose cette question.

Pour délivrer le meilleur conseil, le pharmacien doit prendre en compte la pathologie, la molécule délivrée mais aussi et surtout le patient qui sera acteur de son traitement.

La chronothérapie regroupe les différents aspects de la pharmacologie et y intègre la notion de temps. Elle comprend la description des rythmes biologiques, la chronopharmacologie d'un médicament, la chronopathologie, la chronotoxicité et la chronotolérance en plus de toutes les autres données classiques (pharmacodynamie, pharmacocinétique, physiologie, etc.). (41)

## **II.A. Chronothérapie**

La chronothérapie consiste à traiter un patient non plus selon les schémas usuels "matin, midi, soir" mais selon les rythmes circadien et nyctéméral.

## II.A.1. Rythme circadien et rythme nycthéméral

Il est important de différencier un rythme nycthéméral d'un rythme circadien (Figure 47).

- Un rythme circadien a une période approximative de 24h. Il est produit par des causes endogènes, les horloges biologiques et peut être synchronisé par des causes exogènes comme l'alternance veille-sommeil.
- Un rythme nycthéméral correspond à l'alternance jour-nuit. Il a donc une période d'environ 24h également. S'il n'est pas la source des rythmes biologiques, il peut les influencer en servant de synchroniseur.

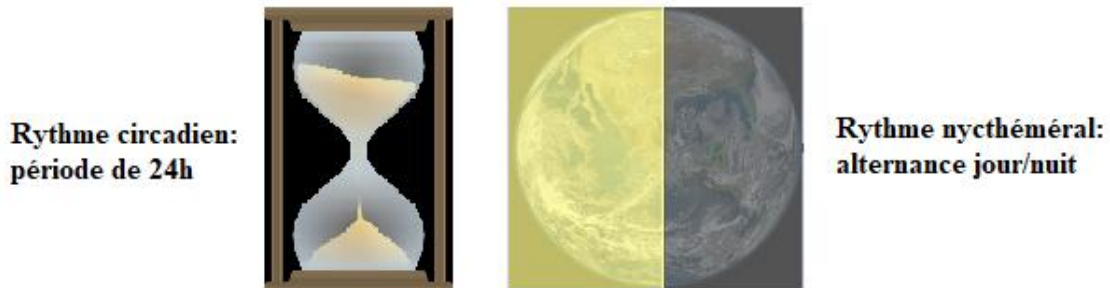


Figure 47: Schéma différenciant un rythme circadien et nycthéméral (40)

Un rythme se définit par quatre paramètres principaux: la période  $\tau$ , l'acrophase (pic)  $\emptyset$ , le nadir, l'amplitude  $A$  et le rythme moyen  $M$  (Figure 48).

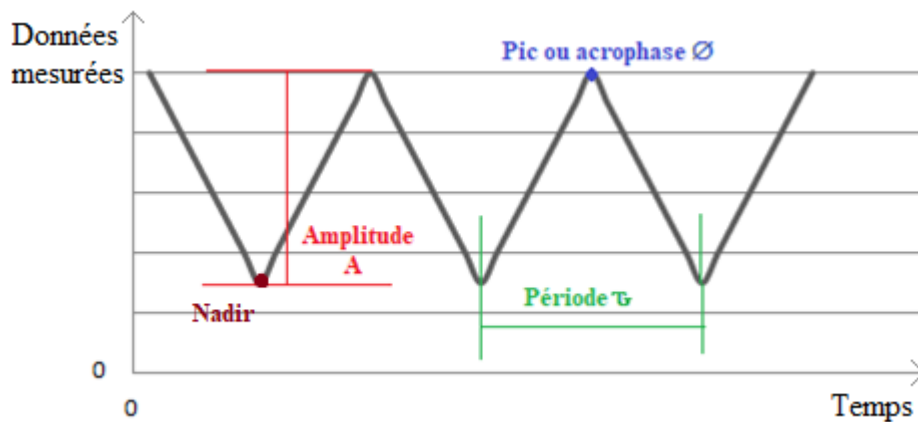


Figure 48: Schéma de caractérisation d'un rythme (40)

Il existe différents rythmes qui sont caractérisés par une variation de la période  $\tau$ :

- les rythmes ultradiens pour lesquels  $\tau < 20h$
- les rythmes circadiens pour lesquels  $20h < \tau < 28h$
- les rythmes infradiens pour lesquels  $\tau > 28h$

Les rythmes infradiens se sous-divisent en rythmes septenaires de sept jours, rythmes circamensuels d'environ 28 jours et en rythmes circannuels d'environ un an.

Le pic correspond au point le plus élevé de la courbe. L'amplitude correspond à la différence entre les pics et les creux sur la période concernée. Le rythme moyen  $M$  correspond à la moyenne de temps autour de laquelle la variation apparaît. (40) (42) (43)

Pour caractériser un rythme avec une période  $\tau$ , il faut d'abord caractériser un rythme marqueur. Un rythme marqueur est utilisé comme référence dans un but thérapeutique car il possède des caractéristiques (acrophase, période, amplitude, rythme moyen) stables. (40)

Le premier rythme marqueur à considérer est celui du cycle veille/sommeil. Pour cela, on peut simplement demander au patient de tenir un carnet avec ses heures de coucher et de lever. S'il est indispensable de connaître ce rythme chez les patients, il n'est pas suffisant pour savoir si l'organisation temporelle du sujet est altérée ou non. Pour cela, on peut avoir recours à d'autres rythmes marqueurs, les principaux rythmes marqueurs explorés sont ceux du cortisol, de la mélatonine ou des globules blancs. Ces rythmes marqueurs permettent d'apprécier les modifications de la structure temporelle circadienne et l'efficacité du traitement chronothérapeutique instauré. (40)

Le choix des rythmes marqueurs se fait selon quatre principaux critères:

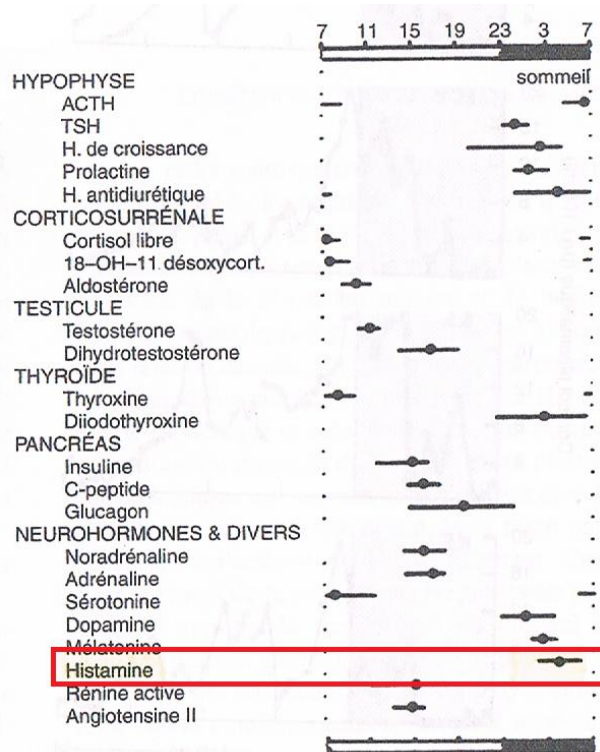
- la pertinence du rythme,
- l'acceptabilité par le patient des contraintes qu'imposent les mesures nécessaires à la caractérisation de ces rythmes,
- la faisabilité des tests, mesures, dosages,
- le coût.

L'interrogatoire du patient nous fournit de précieuses informations sur l'évolution et la manifestation de ses symptômes mais il est rarement suffisant.

Pour pouvoir évaluer ces rythmes marqueurs, les patients peuvent alors participer et réaliser des séries d'auto-mesures. La plupart des malades adhèrent à cet exercice, grâce à une information de qualité. (44)

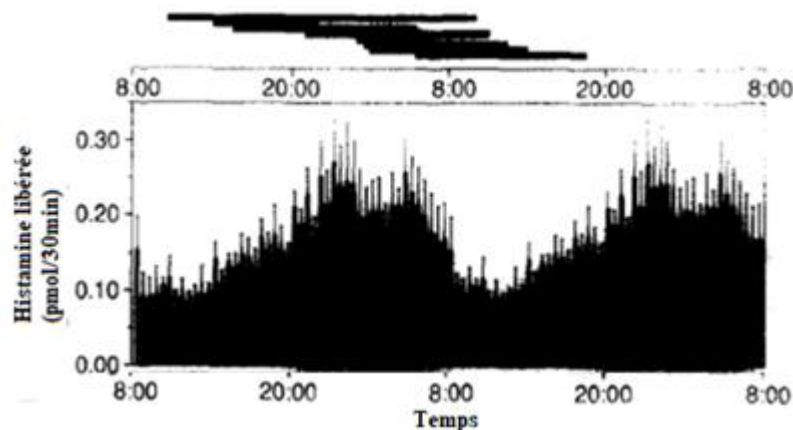
Les études de chronothérapie précisent quelles sont les heures d'activité et les heures de repos des patients. Cela permet de connaître leur rythme nyctéméral.

De nombreux paramètres du corps humain ont un rythme circadien (Figure 49). Le cortisol est le plus connu mais la testostérone, la TSH, ou encore l'insuline ont également une sécrétion rythmée. (40)



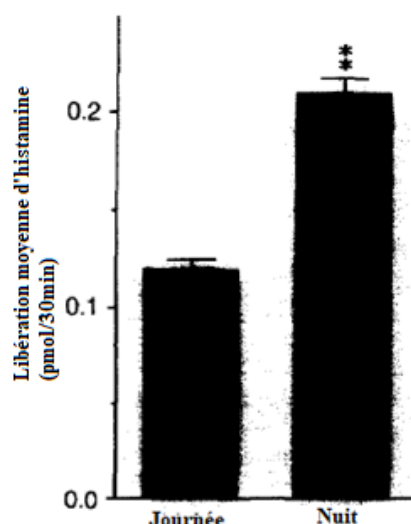
**Figure 49:** Exemple d'organisation temporelle de l'homme jeune adulte sain, synchronisé par une activité diurne de 7h à 23h et un repos nocturne. L'acrophase est représentée par un point. La barre horizontale représente l'intervalle de confiance à 95%. (40)

L'histamine, médiateur majeur de l'allergie, a également un rythme circadien. L'acrophase de son cycle est située entre minuit et 8h (Figure 50). (45)



**Figure 50:** Rythme circadien de l'histamine. Les variations circadiennes de la concentration d'histamine libérée par l'aire antérieure de l'hypothalamus de rats en mouvements libres et conscients. Les barres horizontales indiquent les périodes d'échantillonnages des individus. L'histamine sécrétée par l'aire antérieure hypothalamique a un rythme circadien avec un pic de sécrétion situé entre 20h et 8h, une période de 24h et une amplitude d'environ 0.20pmol/30min. (45)

La sécrétion d'histamine est significativement plus importante la nuit. Ce cycle nyctéméral permet de comprendre que dans la rhinite allergique la symptomatologie est majorée le matin (Figure 51).



*Figure 51: Libération moyenne d'histamine par l'aire hypothalamique antérieure durant la journée (8-20h) et la nuit (20-8h). Les colonnes et barres représentent les moyennes et erreurs standard.  $r(6)= 4.74$ ,  $**p<0.01$  vs moyenne durant la journée. (45)*

### II.A.2. Rythme circadien des symptômes de la rhinite allergique

Les plaintes les plus fréquentes chez les patients atteints de rhinite allergique sont: "nez qui coule, qui gratte, qui pique et qui se bouche, les éternuements, les yeux qui pleurent" (Tableau 18). (2)

Symptômes	Seuil de significativité $P$	Mesor: moyenne ajustée sur 24h	Amplitude +/- 95%	Acrophase I +/- 95%
<b>Eternuements</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>7,46</b> +/- 0,13	0,87 +/- 0,56	6,0 +/- 3,1
<b>Nez bouché</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>10,05</b> +/- 0,14	1,13 +/- 0,62	5,0 +/- 1,6
<b>Nez qui coule</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>10,27</b> +/- 0,14		
Nez qui pique	>0,05	5,87 +/- 0,12	0,93 +/- 0,55	6,7 +/- 2,9
Toux	>0,05	3,56 +/- 0,11		06,2
Dyspnée	>0,05	2,04 +/- 0,18		06,4
Yeux irrités	>0,05	4,75 +/- 0,12		

*Tableau 18: Tableau des symptômes les plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de rhinite allergique et les heures où ils se manifestent le plus intensément (en rouge) (44)*

Le Tableau 18 montre les variations circadiennes des symptômes de 785 patients atteints de rhinite allergique. Le méso est l'heure moyenne obtenue des manifestations des symptômes observés. Les éternuements ont un méso à 7h45, les sensations de nez bouché et de nez qui coule ont un méso aux environs de 10h et de 10h30. (44)

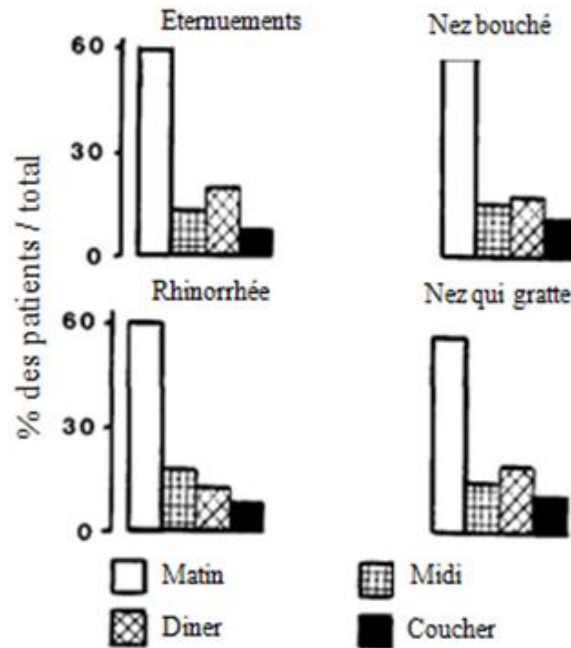


Figure 52: Symptômes de la rhinite allergique ressentis par les patients au cours du nyctémère. (44)

Les patients ressentent un maximum de symptômes (éternuements, nez bouché, rhinorrhée et nez qui gratte) le matin (Figure 52). Ces symptômes ont été étudiés par tranches d'âge chez les hommes et les femmes. L'âge et le sexe n'ont pas d'influence sur l'heure de manifestation des symptômes (éternuements, nez bouché et nez qui coule) (Figure 53).

Les mêmes recherches ont été effectuées chez les fumeurs et les non-fumeurs avec des résultats identiques. Les éternuements, le nez bouché et le nez qui coule ont un rythme circadien bien établi avec un pic à 6h du matin. (44)

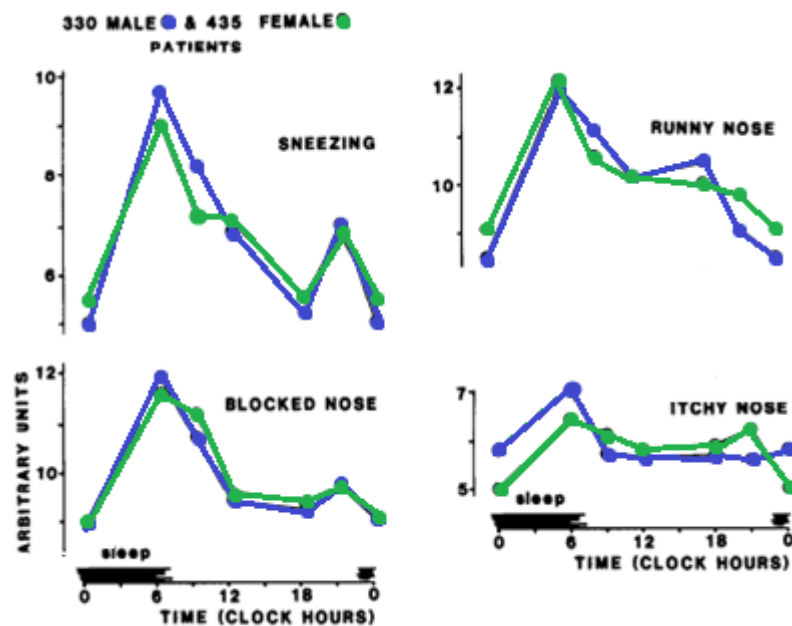
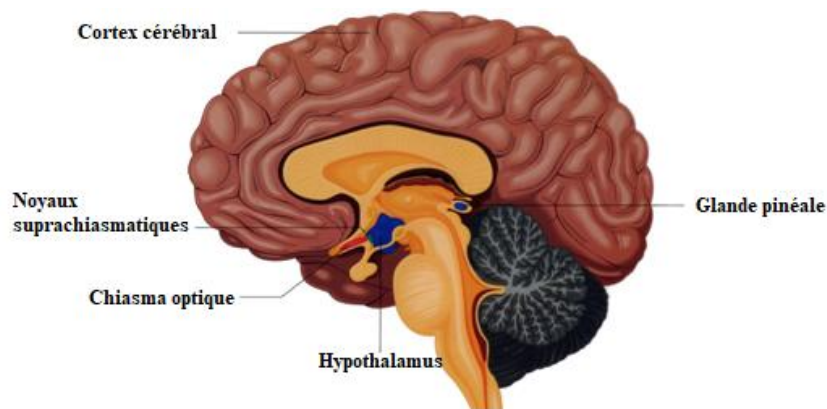


Figure 53: Symptômes de la rhinite et leurs horaires chez les femmes (en vert) et les hommes (en bleu) au cours du nyctémère. (46)

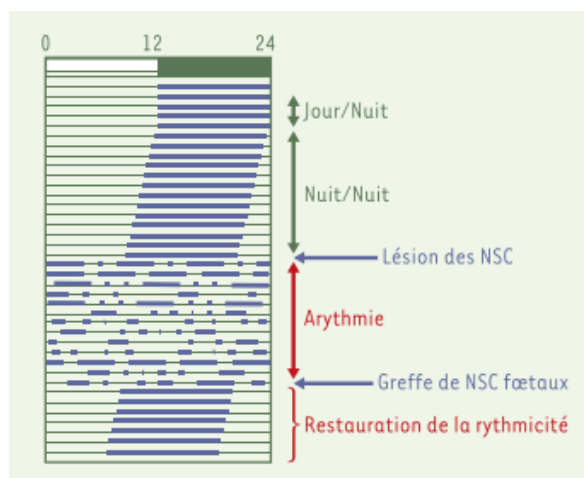
Ces symptômes, parfois présents la nuit, peuvent engendrer des troubles du sommeil. Une étude du rythme des muscles des mains gauche et droite à l'aide d'un Actigraph® a été effectuée. En situation physiologique, l'activité des muscles suit un rythme circadien. Une grande activité est détectée le jour et une activité très faible est détectée la nuit. Lorsque les patients sont atteints de rhinite allergique, les enregistrements ont révélé que les patients avaient une activité nocturne augmentée. La rhinite allergique, réveillait les patients plusieurs fois par nuit, ce qui augmentait l'activité nocturne des muscles des mains. Cette activité nocturne cause des troubles du sommeil ainsi qu'une fatigue persistante que l'on peut assimiler à celle des travailleurs de nuit. Une fois les troubles responsables du réveil nocturne traités, les patients ont vu leur fatigue et leurs troubles du sommeil disparaître. (40)

Afin de maintenir un rythme régulier, le corps humain a mis en place des garde-temps c'est-à-dire des horloges biologiques circadiennes pour garantir la régularité de la période  $\tau$ . La principale horloge biologique identifiée se situe au niveau des noyaux suprachiasmatiques. Les noyaux suprachiasmatiques sont situés dans le système nerveux central, derrière le chiasma optique et devant l'hypothalamus (Figure 54). (40) (47)



**Figure 54: Localisation des noyaux suprachiasmatiques** (48)

La destruction de ces noyaux est suivie d'une perte de rythmicité ou d'altération de nombreux rythmes chez le rat, la souris et le hamster (Figure 55). Il n'y a pas de perte des fonctions contrôlées par ces noyaux, mais une perte du rythme de celles-ci. (40) (47)



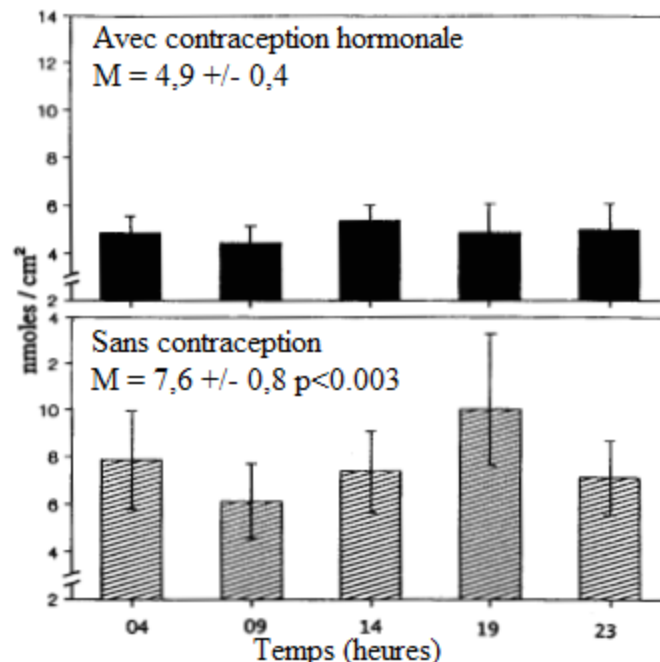
**Figure 55: Propriété fondamentale de l'horloge des noyaux suprachiasmatiques: étude de la rythmicité chez un rongeur, synchronisation jour/nuit, nuit/nuit, lésions des noyaux suprachiasmatiques (NSC) et greffe de nouveaux NSC.** (47)

La garantie d'une période  $\tau$  régulière est également contrôlée grâce aux synchroniseurs tels que l'environnement et la perception de l'aube et du crépuscule, ils permettent la remise à l'heure des rythmes circadiens. Les être-vivants utilisent des signaux périodiques pour se remettre à l'heure et calibrer leur période. Ceci permet aux être-vivants de vivre en phase avec l'environnement. Les synchroniseurs ne sont pas indispensables pour la rythmicité des rythmes, qui persiste malgré la suppression de ceux-ci. Leur période est par contre affectée par cette perte de synchronisation et peut alors différer de 24h. La période  $\tau$  du rythme circadien de l'histamine est synchronisée par le rythme nycthéméral. (40) (47)

L'homme est principalement synchronisé par les cycles lumière/obscurité, bruit/silence, chaud/froid. Ce sont des signaux de la niche écologique. Il existe également des signaux de la vie sociale, impératifs horaires liés au travail, loisirs, repos, etc.

Les noyaux suprachiasmatiques, placés au-dessus du chiasma optique ne sont pas activables uniquement par la vue. Ils détectent le changement de luminosité à l'aube et au crépuscule. Cependant, pour la synchronisation avec l'aube, par exemple, les noyaux suprachiasmatiques peuvent recevoir une information liée au bruit (le chant du coq) ou à une odeur (viennoiseries). (40)

Le rythme circadien de l'effet cutané de l'histamine a été étudié sur de jeunes femmes pendant un mois (Figure 56). Leur réaction cutanée à l'histamine a été évaluée après une injection intradermique d'une dose fixe d'histamine. Les femmes normalement réglées, avec un rythme de vingt-huit jours avaient une réactivité augmentée au moment des règles et diminuée au moment de l'ovulation. Les femmes sous contraception orale avaient un rythme de réaction cutanée à l'histamine aboli. Cette expérience a ainsi révélée que la sécrétion d'histamine était régulée par le cycle des sécrétions gonadiques. (40)



**Figure 56: Comparaison du rythme circadien de l'histamine au niveau de la peau chez des femmes utilisant un contraceptif hormonal et des femmes sans contraception hormonale. (40)**

Ainsi, il y a de nombreux synchroniseurs comme le rythme nycthéméral ou le cycle menstruel chez les femmes. Certains traitements peuvent, sans agir sur les récepteurs à l'histamine, agir sur la sécrétion et le rythme de celle-ci.

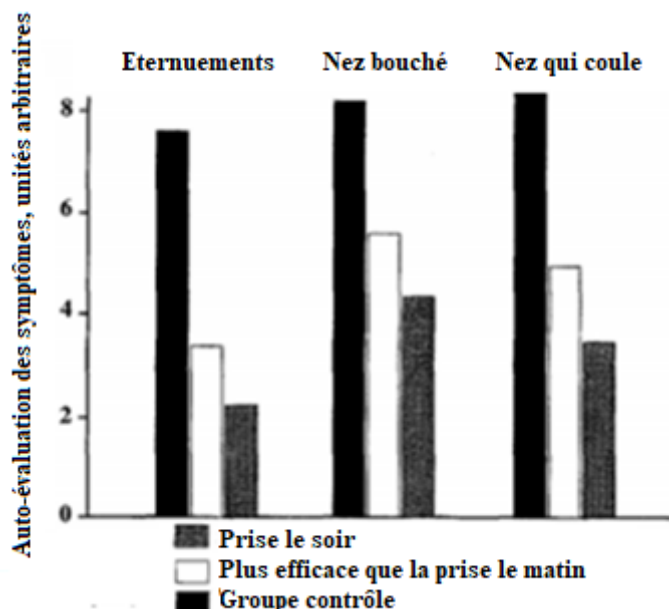


### II.A.3. Chronopharmacologie des antihistaminiques H1

Les antihistaminiques H1 ont de nombreux effets indésirables connus: sédation, xérostomie, ataxie, rétention urinaire, hypertension intraoculaire, etc. Pour réduire la gêne occasionnée sur la vie quotidienne et optimiser les effets désirés, des études ont été réalisées afin de définir une heure de prise qui répond à ces deux objectifs. (17)

La prise d'antihistaminiques H1 matinale a été comparée à une prise nocturne. Sur la Figure 57, trois cas de figure ont été étudiés. Un premier groupe a reçu la dose de Méquitazine le matin, un deuxième l'a reçue le soir. Le troisième groupe était le groupe contrôle, il n'a reçu aucune substance active. Les trois groupes étaient comparables, les patients étaient adultes, atteints de rhinite allergique, avec les mêmes heures d'activité diurne. Les patients ont ensuite réalisé une auto-évaluation de l'efficacité des différentes prises quatre fois par jour pendant une semaine. Les deux prises de Méquitazine ont contribué à réduire les symptômes. La prise du soir est cependant significativement plus efficace. (46)

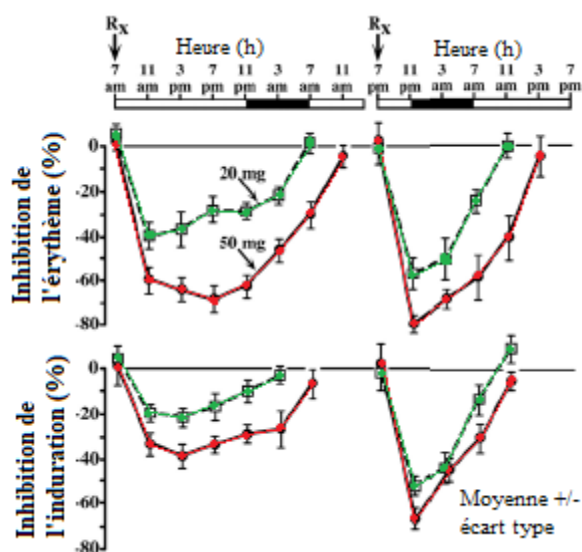
Une étude similaire a été réalisée avec la Desloratadine pour comparer la prise du soir avec celle du matin. L'étude a été réalisée chez 663 patients qui ont été randomisés en deux groupes: 336 patients dans le groupe du matin et 327 dans le groupe du soir. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux heures de prise. Il n'y avait pas de groupe contrôle placebo. Il y avait environ 50% de femmes. Il est précisé dans l'étude que les femmes en âge de procréer devaient avoir un moyen de contraception médicalement accepté et avoir signé un consentement. Cependant nous avons vu que la contraception hormonale pouvait perturber le cycle circadien de l'histamine. Il aurait été pertinent de préciser la répartition des femmes sous contraception entre les deux groupes. (49)



**Figure 57: Evaluation des symptômes auto-estimés en fonction de l'horaire de prise de Méquitazine (10 mg) chez 98 patients. Les patients avaient tous une symptomatologie maximale au réveil (65% de la population). Les traitements ont été très efficaces pour diminuer les symptômes. Des différences importantes d'efficacité (avec  $p < 0.005$ ) ont été observées entre la prise à 19h et la prise matinale. La prise la plus efficace est la prise vespérale. (46)**

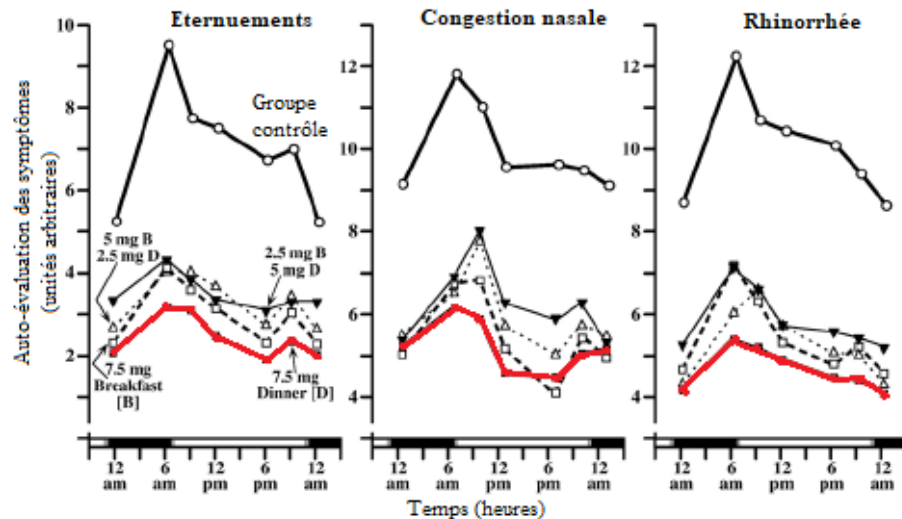
Une autre étude a été réalisée sur la Rupatadine, afin de tester son efficacité sur les symptômes matinaux et nocturnes. L'étude comprenait quatre groupes randomisés: Rupatadine 10 mg, Rupatadine 20 mg, Cétirizine 10 mg et un groupe contrôle. Les antihistaminiques H1 et le placebo ont été administrés le matin car la Rupatadine a une rapidité d'action de 30 min à 1h et le rythme circadien des symptômes de la rhinite allergique montre un pic dans la matinée. Les femmes incluses dans l'étude avaient également une contraception médicale efficace. (50)

Alain Reinberg et al (51) ont montré que les antihistaminiques H1 de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations exerçaient un effet plus prolongé lors de la prise matinale, c'est-à-dire une période  $\tau$  plus longue. Ils ont aussi montré que, si l'effet est plus long, l'acrophase est moins importante avec la prise matinale. L'effet antihistaminique H1 est donc plus important avec la prise du soir, mais l'action est d'une durée plus courte (Figure 58).



**Figure 58: Différences pharmacodynamiques de la Terfénadine ingérée par 10 patients actifs la journée à 7h et 19h. Etude réalisée en double-aveugle. Premièrement, leur réactivité à l'histamine a été évaluée: cela a permis d'avoir une mesure de référence pour l'érythème et l'induration. Ensuite, des doses de 20 mg (en vert) et de 60 mg (en rouge) ont été administrées chez les mêmes sujets, aux heures de prise de 7h (graphes de gauche) et de 19h (graphes de droite). (51)**

Une autre étude chronopharmacologique testant les effets de la Méquitazine a été réalisée chez 1053 patients. Différentes doses et heures de prises ont été testées. Les participants ont auto-évalué leurs symptômes et les effets indésirables. La Méquitazine a été efficace à toutes les doses et heures de prises testées. La dose la plus efficace a été la dose de 7,5 mg administrée à l'heure du dîner (en rouge sur la Figure 59). Quand la Méquitazine a été prise le matin, l'efficacité a été moindre. La dose administrée le soir est particulièrement efficace pour les personnes qui ont des symptômes importants le matin. Les patients n'ont pas signalé de somnolence dans les effets secondaires. En revanche, la sensation de bouche sèche a été réduite ou complètement supprimée lorsque la prise avait lieu le soir. Le schéma thérapeutique recommandé d'après cette étude est donc que la majeure partie de la dose de Méquitazine administrée au patient soit le soir. (51) (52)



**Figure 59: Chronoefficacité de la Méquitazine chez 1053 patients atteints de rhinite allergique, actifs le jour. Ils ont été randomisés en 7 groupes avec différents traitements. Trois doses de Méquitazine ont été testées, à deux heures de prise différentes. Un groupe contrôle n'a pas reçu de traitement. La dose de 7.5 mg prise le soir au dîner a été la plus efficace dans le contrôle des symptômes (en rouge). (52)**

Des études sur la prise de Loratadine vespérale ont été effectuées. Trois études ont été concluantes sur l'efficacité de la Loratadine sur les symptômes présents la journée. Deux études ont été concluantes sur les symptômes présents la nuit. Une comparaison est cependant impossible car il n'y a pas eu d'étude sur les effets, lors d'une prise de Loratadine le matin. (53)

#### **II.A.4. Conclusion**

Les différentes études montrent que les antihistaminiques H1 sont efficaces quel que soient les heures de prises. Certaines molécules, comme la Méquitazine, sont plus efficaces quand elles sont administrées le soir. L'efficacité d'une prise vespérale est augmentée chez 60% des patients qui ont une symptomatologie prédominante le matin. (52)

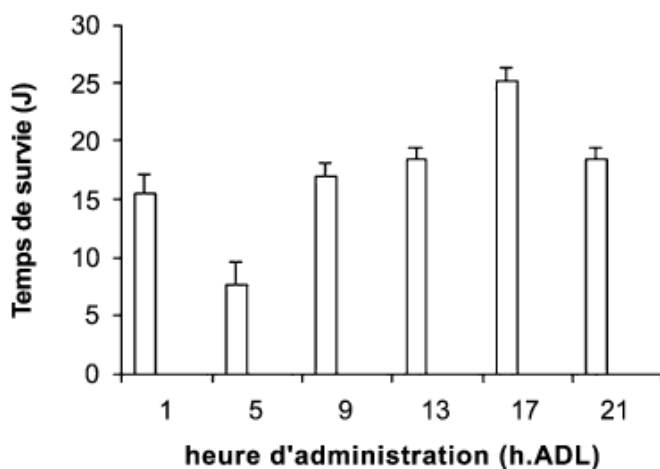
L'étude d'Alain Reinberg et al (51) sur la Méquitazine mesurait non seulement différents dosages et différentes heures de prises mais aussi les effets indésirables (bouche sèche) qui ont été moins fréquents lors des prises vespérales. Le schéma de posologie le plus pertinent pour la Méquitazine est celui d'une administration en soirée.

Une des hypothèses pouvant expliquer l'efficacité supérieure de la Méquitazine lors d'une prise vespérale est liée au rythme circadien de l'histamine. L'histamine a une acrophase majeure entre 20h et 8h. La prise vespérale d'un antihistaminique H1 agirait au moment où le taux d'histamine dans le corps est le plus élevé. Cette inhibition de l'acrophase peut expliquer cette différence d'efficacité.

La Desloratadine est efficace quelque soit l'heure de prise et aucune différence n'a été mise en évidence entre une prise matinale et vespérale. La Loratadine est efficace lorsqu'elle est prise le soir, mais aucune étude n'a été réalisée sur une prise matinale.

L'efficacité mais aussi la toxicité permettent d'établir des horaires de prise efficaces. La chronotoxicité de la Cétirizine est majorée la journée (Figure 60). La dose létale 50 (DL50) correspond à la dose qui tue 50% des rongeurs. Le temps de survie des rongeurs est maximal lorsque la dose est administrée à 17h. Le temps de survie est minimal lorsque l'administration est

faite à 5h. Les rongeurs sur lesquels a été effectuée cette expérience ont montré une chronotoxicité optimale à la Cétirizine lors de l'administration de la DL50 au milieu de la phase nocturne. On se rend compte, grâce à cette étude, qu'il y a des fenêtres de toxicité augmentées à certaines heures de la journée. (54)



**Figure 60:** Variation nyctémérale du temps de survie de rongeurs traités à la DL50 (750mg/kg) de Cétirizine. Les DL50 de Cétirizine ont été administrées à différentes heures de la journée: 1h, 5h, 9h, 13h, 17h et 21h. (54)

Les études de chronotoxicité sont les premières à être réalisées pour les nouvelles substances. Elles sont réalisées sur des animaux et permettent d'orienter les études de chronoefficacité chez l'humain. Un seul médicament est étudié à la fois. (40)

Ces différents concepts permettent de comprendre qu'un individu est plus ou moins sensible à l'administration d'un médicament en fonction de l'heure d'administration. En fonction de l'heure de prise, le médicament sera plus ou moins efficace et toxique. (40)

Les études sur l'efficacité et la toxicité des antihistaminiques H1 orientent les professionnels de santé à recommander la prise des antihistaminiques H1 le soir.

La chronopharmacologie, appliquée aux antihistaminiques H1, améliore la qualité de vie des patients atteints de rhinite allergique. Pourtant la chronopharmacologie a du mal à émerger dans la pratique quotidienne pour différentes raisons:

- une connaissance encore limitée,
- des effets étudiés pour des molécules uniques,
- des interactions médicamenteuses aux effets inconnus,
- le rejet du praticien qui n'a pas le temps,
- une heure de prise parfois contraignante, qui fragilise l'observance des patients. (40)

Nous avons voulu savoir si la chronopharmacologie pouvait s'appliquer au contexte officinal.

DEUXIEME PARTIE:  
ETUDE EN MILIEU OFFICINAL  
EVALUANT LES PRESCRIPTIONS  
MEDICALES  
D'ANTI-HISTAMINIQUES H1 DANS  
LE CADRE D'UNE RHINITE  
ALLERGIQUE ET QUESTIONNAIRE  
EVALUANT L'EFFICACITE  
RESSENTIE PAR LES PATIENTS EN  
FONCTION DE L'HEURE DE PRISE

### **III. LES ANTIHISTAMINIQUES H1 A L'OFFICINE**

La rhinite allergique est une pathologie très courante. Les symptômes, souvent gênants, amènent les patients à demander conseil à leur pharmacien d'officine. Comme cela a été présenté dans la 1<sup>ère</sup> partie, les traitements à disposition du pharmacien sont les antihistaminiques H1, les corticoïdes intra-nasaux et les décongestionnants par voie orale. Les antihistaminiques H1 sont au centre du traitement. On peut les délivrer dans tous les types de rhinites: intermittente ou persistante, bénigne, modérée ou sévère. Ils sont également utilisés lorsqu'une conjonctivite est associée. Il est donc important d'associer un conseil de prise afin d'optimiser l'efficacité et de limiter les effets indésirables. La chronopharmacologie permet d'optimiser un traitement antihistaminique H1. Malheureusement, la chronopharmacologie des antihistaminiques H1 est loin d'être intégrée dans le conseil médical associé à sa prescription. C'est la raison pour laquelle, nous avons souhaité réaliser un état des lieux des prescriptions d'antihistaminiques H1 par les médecins de la région de Gueugnon.

Pour cela, nous avons réalisé ensuite un questionnaire destiné aux patients de la Pharmacie Centrale de Gueugnon. Ce questionnaire avait pour but d'évaluer l'efficacité des antihistaminiques H1 ressentie par les patients sur leurs symptômes de rhinite allergique en fonction de leur heure de prise.

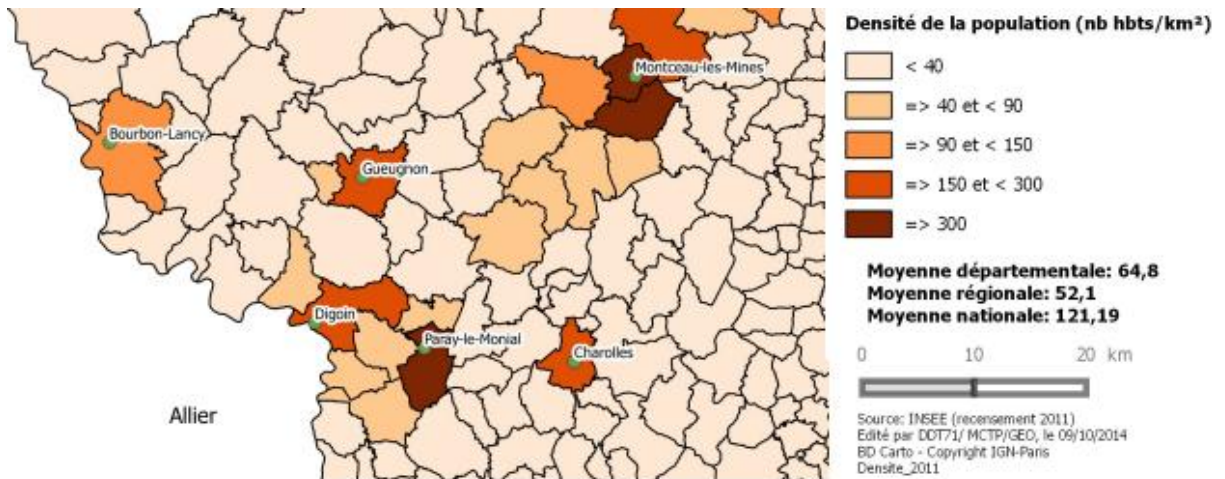
#### **III.A. Présentation de la région de Gueugnon**

L'état des lieux et l'enquête ont été réalisés à la Pharmacie Centrale. C'est une pharmacie de ville située à Gueugnon dans le département de Saône-et-Loire (Figure 61). Il y a deux pharmaciens titulaires, cinq préparatrices et une personne chargée des commandes. (55)



**Figure 61: Situation géographique de Gueugnon (56)**

La commune compte 7 367 habitants et la tranche d'âge la plus représentée est celle des 45-59 ans qui représente 23% de la population. La proportion hommes/femmes est équilibrée. Les catégories socioprofessionnelles les plus représentées sont les retraités, les ouvriers puis les employés. Le revenu fiscal médian des ménages est de 24 517€. Le taux de chômage est de 8.70%. (57)



**Figure 62: Densité de population à Gueugnon (56) (55)**

La ville de Gueugnon compte 1 médecin pour 1 231 habitants contre 1 pour 1 063 en moyenne en France. Il est difficile pour les patients d'obtenir des rendez-vous rapidement. Il y a trois pharmacies à Gueugnon, une 4<sup>ème</sup> pharmacie ayant fermé en 2016. (57)

### **III.B Etat des lieux des prescriptions d'antihistaminiques H1**

#### **III.B.1. Objectifs**

L'état des lieux des prescriptions d'antihistaminiques H1 a eu pour but d'évaluer la prescription du conseil chronopharmacologique par les médecins au travers des ordonnances apportées par les patients à la Pharmacie Centrale de Gueugnon. Cet état des lieux a également permis d'évaluer le volume d'antihistaminiques H1 moyen délivré aux patients de la Pharmacie Centrale à Gueugnon.

#### **III.B.2. Matériel et méthode**

Nous avons sélectionné toutes les ordonnances de la Pharmacie Centrale à Gueugnon contenant des antihistaminiques H1 du 1<sup>er</sup> janvier au 9 avril 2017. Les molécules étudiées étaient toutes des antihistaminiques H1 possédant une autorisation de mise sur le marché pour la rhinite allergique. Nous avons exclu les ordonnances d'Alimémazine, molécule prescrite plus pour l'insomnie que dans le cadre d'une rhinite allergique. Nous n'avons pas analysé d'ordonnances contenant de la Bromphéniramine ou de la Prométhazine car il n'y a pas eu de prescriptions sur cette période.

Nous avons imprimé les ordonnances à partir du logiciel de la pharmacie (LGPI). C'est un logiciel d'aide à la délivrance. (58)

Nous avons classé les prescriptions en plusieurs catégories:

- prescription de l'antihistaminique H1 le soir,
- prescription de l'antihistaminique H1 le matin,
- absence de prescription d'heure de prise,
- autres modalités de prescription.

Les autres modalités de prescription correspondaient à toutes les autres prescriptions d'heure de prise; exemple: deux comprimés le matin ou un comprimé matin et soir.

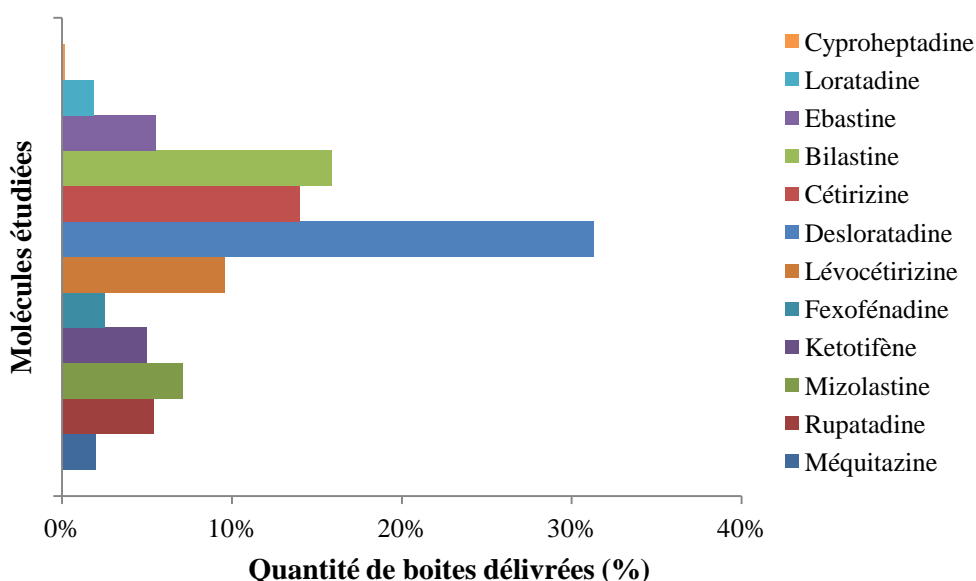
Par ailleurs, nous avons précisé l'effet sédatif ou l'absence d'effet sédatif de la substance. Toutes ces données ont été colligées pour la période allant du 1<sup>er</sup> janvier au 9 avril 2017 et figurent en Annexe 1 et dans le Tableau 19.

Molécules sédatives	Molécules non sédatives
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kétotifène</li> <li>• Cyproheptadine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méquitazine</li> <li>• Rupatadine</li> <li>• Mizolastine</li> <li>• Cétirizine</li> <li>• Desloratadine</li> <li>• Loratadine</li> <li>• Lévocétirizine</li> <li>• Bilastine</li> <li>• Ebastine</li> <li>• Fexofénadine</li> </ul>

**Tableau 19: Répartition des antihistaminiques H1 selon leurs propriétés sédatives ou non. (6)**

### III.B.3. Résultats

Nous avons recueilli 764 ordonnances. Elles ont été prescrites par 61 médecins. Les médecins qui ont le plus prescrit d'antihistaminiques H1 étaient allergologues ou omnipraticiens (Annexe 2). La molécule la plus prescrite aux patients de la Pharmacie Centrale a été la Desloratadine, puis la Bilastine et la Cétirizine (Figure 63).



**Figure 63: Nombre de boîtes d'antihistaminiques H1 délivrées aux patients de la Pharmacie Centrale à Gueugnon du 01/01/2017 au 11/04/2017**

Les molécules majoritairement prescrites sont les antihistaminiques H1 non sédatifs.

Sur 39 ordonnances d'antihistaminiques H1 sédatifs analysées:

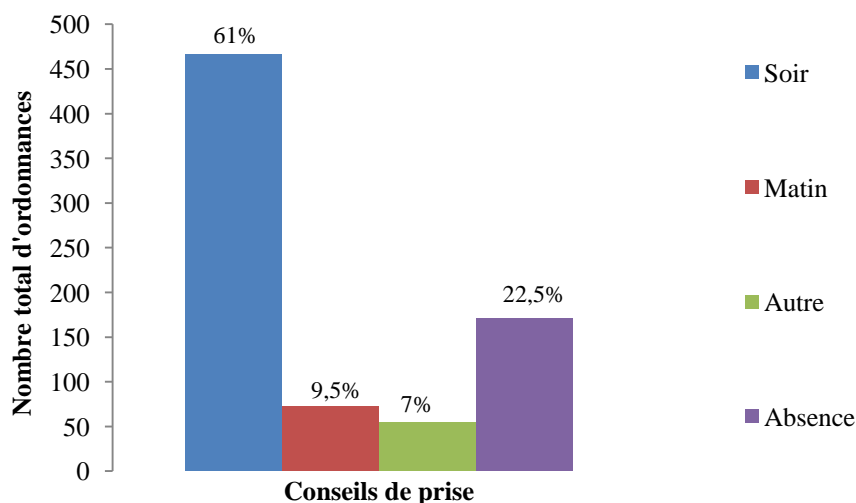
- 4 étaient prescrits le matin, le matin et le soir ou sans heure de prescription,
- 35 étaient prescrits le soir.



La majorité des antihistaminiques H1, ayant la possibilité de franchir la BHE, ont été prescrits le soir sur les ordonnances.

431 des 725 ordonnances d'antihistaminiques H1 non sédatifs ont été rédigées avec une heure de prise le soir, ce qui représente 59% des prescriptions. Un tiers des ordonnances d'antihistaminiques H1 non sédatifs a donc été rédigé sans horaire de prise ou à un horaire différent.

Dans l'étude d'Alain Reinberg et al (51) la Méquitazine était plus efficace lors d'une prise vespérale. Lors du recueil d'ordonnance, la Méquitazine a été prescrite quinze fois. Dix fois, le conseil de prise vespérale était associé. Les cinq fois restantes, elle a été prescrite à une posologie supérieure à un comprimé par jour.



**Figure 64: Répartition des heures de prise des antihistaminiques H1 prescrits par les médecins de la région de Gueugnon du 01/01/2017 au 11/04/2017**

La répartition globale de toutes les heures de prises est la suivante:

- 61% des ordonnances comportent l'heure de prise le soir,
- 9,5% des antihistaminiques H1 sont prescrits le matin,
- 7% sont prescrits à une dose supérieure à 1 prise par jour,
- 22,5% des ordonnances ne comportent pas d'heure de prise.

Une majorité des antihistaminiques H1 sont prescrits le soir par les médecins. Il reste cependant 22,5% des ordonnances rédigées sans heure de prise.

Les antihistaminiques H1 non sédatifs (Tableau 19) sont prescrits à 59% le soir, avec une prise par jour. Les antihistaminiques H1 sédatifs sont prescrits à environ 89% le soir, avec une prise par jour.

### **III.B.4. Discussion et conclusion**

L'état des lieux des heures de prescription des antihistaminiques H1 a été effectué pendant 14 semaines: du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 11 avril 2017. Au total 764 ordonnances ont été analysées. L'analyse du recueil des ordonnances d'antihistaminiques H1 dans la région de Gueugnon nous a permis de mieux appréhender la réalité du terrain.

Le volume des antihistaminiques H1 dispensé par la Pharmacie Centrale à Gueugnon est assez important. Il correspond à 764 ordonnances sur 14 semaines soit 54 ordonnances en moyenne par semaine. Les ordonnances ont été prescrites par 61 médecins.

Malheureusement, nous n'avons pas connaissance d'un autre travail portant sur les prescriptions d'antihistaminiques H1 auquel nous aurions pu comparer nos résultats.

Nous avons sélectionné les antihistaminiques H1 ayant une indication dans la rhinite allergique. Nous n'avons pas sélectionné l'Alimémazine car sa principale indication n'est pas la rhinite allergique. La Bromphéniramine et la Prométhazine n'apparaissent pas, car aucune ordonnance n'a été délivrée pour ces deux molécules sur la période étudiée.

A posteriori, pour avoir des résultats ciblés sur la rhinite allergique, il aurait fallu écarter les ordonnances d'antihistaminiques H1 prescrits dans le cadre d'une prophylaxie allergique aux produits de contraste.

Nous avons été surpris de découvrir que plus d'un tiers des ordonnances d'antihistaminiques H1 n'était pas prescrit le soir.

En revanche, nous avons été étonnés de voir que la majorité des ordonnances d'antihistaminiques H1 était prescrite avec le conseil chronopharmacologique de prise vespérale.

Cet état des lieux des heures de prise est d'autant plus important que l'ANSM a récemment ajouté des antihistaminiques H1 à la liste des médicaments dangereux pour la conduite. Elle a également mis en place de nouveaux pictogrammes, plus clairs pour les patients. Les antihistaminiques H1 de première génération sont classés niveau 2 et les antihistaminiques H1 de deuxième génération sont classés niveau 1 (Figure 67). (59) (60)



**Figure 65: Pictogrammes identifiant les médicaments pouvant avoir un retentissement sur la capacité à conduire. (59)**

Etant donné que la différence entre 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération n'est pas basée sur la capacité des antihistaminiques H1 à franchir la BHE, une vigilance est requise pour tous les antihistaminiques H1 puisqu'ils peuvent altérer les capacités à conduire. (60)

L'heure de prise d'un médicament est donc essentielle pour assurer une meilleure efficacité et une meilleure sécurité d'utilisation.

### **III.C. Evaluation de l'efficacité des antihistaminiques H1 par les patients**

L'état des lieux des prescriptions a permis d'évaluer les habitudes de prescriptions des médecins de la région. Nous nous sommes ensuite intéressés au ressenti des patients par rapport à leur traitement. Nous avons voulu évalué la pertinence du conseil chronopharmacologique dans la rhinite allergique.

#### **III.C.1. Objectifs**

Le questionnaire élaboré avait pour but d'évaluer la compliance, le contrôle des allergies et la satisfaction des patients par rapport à leur traitement antihistaminique H1. Nous avons conseillé aux patients de prendre leur traitement le soir. Nous avons proposé aux patients qui prenaient leur traitement le matin, de basculer leur prise au soir et de nous transmettre les différences entre les deux horaires de prise. Cette première partie a été réalisée du 8 au 22 mars 2017.

Une deuxième partie consistait à renforcer le conseil à l'oral par une fiche conseil distribuée aux patients. Cette deuxième étape a été réalisée du 23 au 5 avril 2017.

Nous avons proposé le questionnaire à tous les patients avec un antihistaminique H1 possédant l'AMM pour la rhinite allergique sur leur ordonnance et lors des ventes libres de Cétirizine et de Loratadine.

La remise du questionnaire aux patients s'est effectuée au total sur quatre semaines. Pour avoir un échantillon représentatif des patients de la Pharmacie Centrale sous traitement antihistaminique H1, il nous a fallu recueillir au total 216 questionnaires.

#### **III.C.2. Matériel et méthode**

Le questionnaire comprend plusieurs questions (Figure 66), la première a porté sur le type de conseil qui a été effectué. Nous avons différencié les deux étapes: l'étape de conseil à l'oral uniquement et l'étape de conseil à l'oral avec distribution de la fiche patient. La deuxième question a porté sur le nom de la molécule prise par le patient.

Le questionnaire était ensuite divisé en deux: une première série de questions pour les patients qui prenaient leur traitement antihistaminique H1 le matin et une partie pour ceux qui le prenaient le soir.

Les patients prenant leur traitement le matin se sont vus exposés les différents arguments chronopharmacologiques d'une efficacité supérieure lors d'une prise vespérale. Les patients qui étaient d'accord ont alors changé leur heure de prise.

Ils pouvaient alors répondre aux questions posées sur la différence d'efficacité, les changements remarqués ou l'absence de changement.

Les patients prenant leur traitement le soir devaient répondre à une question portant sur l'efficacité de leur traitement.

A la fin du questionnaire, trois questions étaient posées sur la compréhension du conseil chronopharmacologique par les patients, les fiches conseils et une possibilité aux patients d'inscrire une remarque libre.

Avec l'équipe officinale, en plus des réponses aux questions, nous avons noté l'âge et le sexe des patients interrogés.

# Rhinite allergique

## Questionnaire à remplir et à rapporter à la pharmacie

❖ Comment vous a-t-on donné le conseil?

- A l'oral
- Fiche explicative

❖ Quelle est la molécule que vous prenez ?

- Wystamm® - Rupatadine
- Mizollen® - Mizolastine
- Zaditen® - Kétotifène
- Telfast® - Fexofénadine
- Acrius® - Desloratadine
- Virlix® - Cetirizine
- Bilaska® ou Inorial® - Bilastine
- Kestin® - Ebastine
- Autre: .....

Si vous le prenez le matin:

❖ Avez-vous ressenti une différence d'efficacité en fonction de l'heure de prise de votre traitement?

- Oui
- Non

❖ Si oui, laquelle?

- Augmentation de l'efficacité
- Diminution des symptômes
- Diminution des effets indésirables
- Diminution des oublis de prise

❖ Si non, pourquoi?

- Pas de changements au niveau de la fréquence ou de l'intensité des symptômes
- Autre(s) raison(s):

.....  
.....

Si vous prenez déjà votre traitement le soir:

❖ Etes-vous satisfait de son efficacité?

- Oui
- Non

❖ Comprenez-vous l'utilité de la prise de vos antihistaminiques H1 le soir ?

- Oui
- Non

❖ Aimeriez-vous que votre pharmacien vous propose des fiches conseils avec des explications sur les heures de prise des traitements?

- Oui
- Non

❖ Avez-vous d'autres remarques à faire?

.....  
.....



Merci d'avance pour vos réponses



Fiche réalisée dans le cadre de la thèse: Pertinence du conseil chronopharmacologique à l'officine: exemple d'application aux antihistaminiques H1.

Pauline GUILLEMOT - 6ème année de pharmacie, faculté de Pharmacie de Toulouse

Figure 66: Questionnaire élaboré pour évaluer l'efficacité des antihistaminiques H1 par les patients de la Pharmacie Centrale (Gueugnon)

Les questionnaires ont été remplis au comptoir par l'équipe officinale en présence des patients, pour les patients qui avaient le traitement antihistaminique le soir.

Pour les patients qui avaient le traitement le matin, après leur avoir expliqué les bénéfices du changement et obtenu leur accord, nous leur avons fait changer l'heure de prise et ils nous ont ramené le questionnaire quelques semaines après.

Le questionnaire étant réalisé au comptoir, il ne comportait que cinq questions dans le cas où les patients prenaient leur traitement le soir et six questions pour les patients prenant leur traitement le matin, pour une question de rapidité, de facilité de réalisation et de disponibilité des patients et de l'équipe.

La fiche fournie (Figure 67 et 68) aux patients lors de la deuxième partie du questionnaire reprenait les arguments utilisés à l'oral pour justifier le conseil des antihistaminiques H1 le soir:

- l'histamine est majoritairement sécrétée la nuit,
- les antihistaminiques H1 sont plus efficaces lorsqu'ils sont pris le soir (Méquitazine),
- les antihistaminiques H1 peuvent avoir des effets secondaires sédatifs.

# Rhinite allergique

Pourquoi faut-il prendre son antihistaminique le soir?

✓ Parce que les symptômes de la rhinite allergique sont plus présents le **matin** (1)

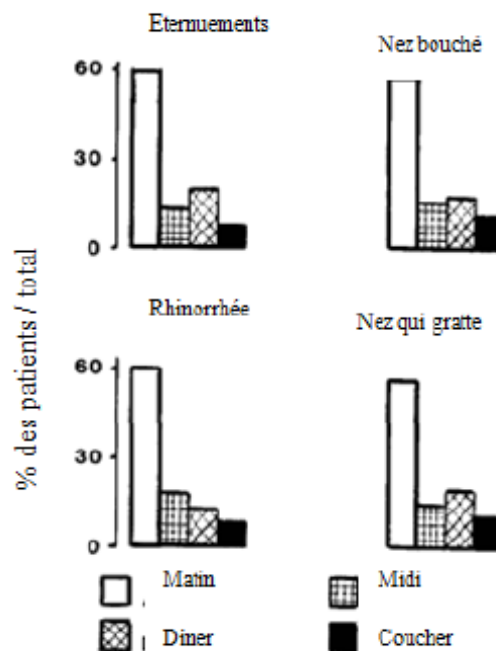
Les symptômes les plus fréquents sont:

- Eternuements
- Nez bouché
- Nez qui coule
- Nez qui gratte

Le figure ci-dessous est extraite d'une étude, qui a examiné les différents symptômes de la rhinite allergique et leur pic d'intensité.

Pour réaliser la figure ci-dessous, il a été demandé aux patients d'évaluer le pic d'intensité des symptômes, on voit ainsi que ce pic se situe le matin pour la majorité des patients.

Distribution des symptômes de la rhinite allergique, en fonction du pic d'intensité des symptômes ressenti par les patients



Fiche réalisée dans le cadre de la thèse: Pertinence du conseil chronopharmacologique à l'officine: exemple d'application aux antihistaminiques H1.  
Pauline GUILLEMOT - 6ème année de pharmacie, faculté de Pharmacie de Toulouse

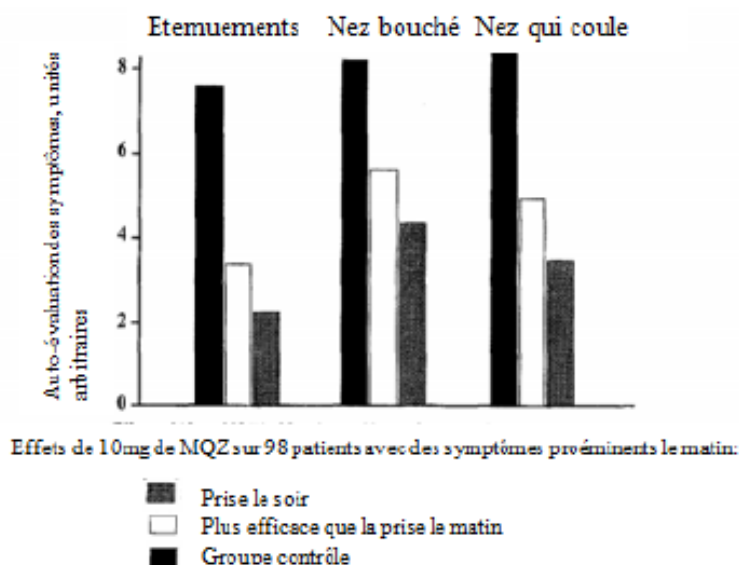
**Figure 67: Recto de la fiche conseil distribuée aux patients de la Pharmacie de Gueugnon afin d'expliquer le conseil chronopharmacologique au comptoir**

✓ Pour **limiter les effets indésirables** sédatifs de certains antihistaminiques (2)

Certains antihistaminiques ont un effet sédatif, c'est-à-dire qu'ils passent la barrière qui est chargée de filtrer les molécules qui vont atteindre le cerveau. Ils agissent en réduisant l'attention et en provoquant un effet sédatif. Il est préférable de les prendre le soir pour éviter toute diminution de l'attention.

✓ Les antihistaminiques-H1 sont **plus efficaces** sur les symptômes matinaux quand ils sont pris le soir (3)

Il s'agit ici d'une autre étude, qui a évalué l'effet de la méquitazine (MQZ) sur les principaux symptômes de la rhinite allergique. En noir il s'agit du groupe contrôle, c'est-à-dire qui n'a pris aucun traitement. En blanc il s'agit des patients qui ont pris leur traitement antihistaminique le matin, et en gris le soir. Comme on peut le voir, les patients prenant leur traitement le soir ont une augmentation d'efficacité de la méquitazine. Ils présentent moins de symptômes que les patients prenant le traitement le matin.



Bibliographie:

1. A Reinberg, P Gervais, F Levi et al. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: An epidemiologic study involving chronobiologic methods. 1988. 51-62 p. (Journal of allergy and clinical immunology; vol. 81).
2. P Verhaeghe. Cours chimie thérapeutique: Anti-Histaminiques H1, Faculté de Pharmacie de Toulouse, 6ème année officine. 2016.
3. M Smolensky, A Reinberg, G Labrecque. Twenty-four hour pattern in symptom intensity of viral and allergic rhinitis: Treatment implications. 1995. 1084-1096 p. (Journal of allergy and clinical immunology; vol. 95).

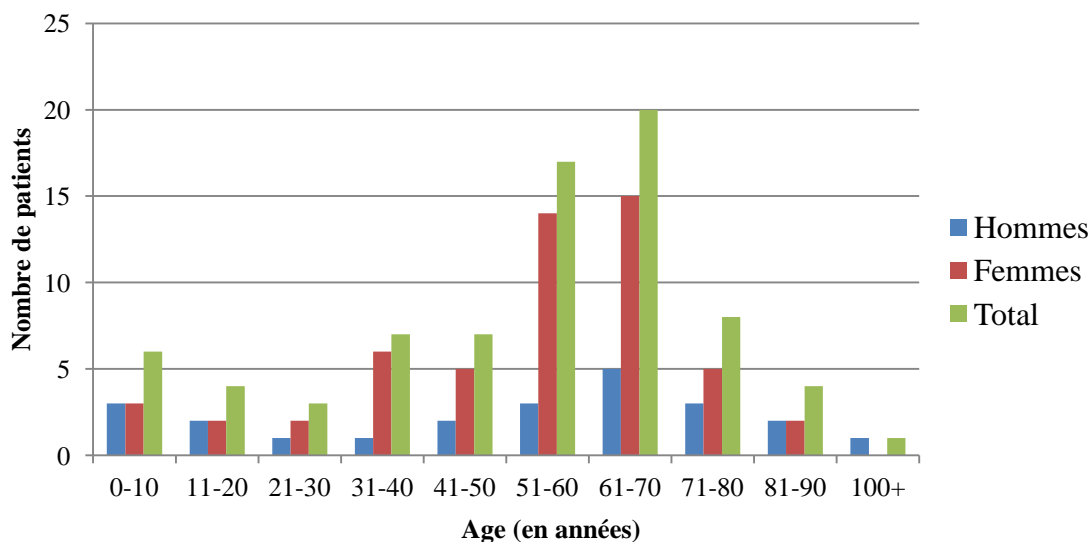
Fiche réalisée dans le cadre de la thèse: Pertinence du conseil chronopharmacologique à l'officine: exemple d'application aux antihistaminiques H1.

Figure 68: Verso de la fiche conseil distribuée aux patients de la Pharmacie de Gueugnon afin d'expliquer le conseil chronopharmacologique au comptoir

### III.C.3. Résultats

Au total 82 questionnaires ont été remplis. Bien que des données soient manquantes pour certains questionnaires, tous ont été pris en compte dans les résultats.

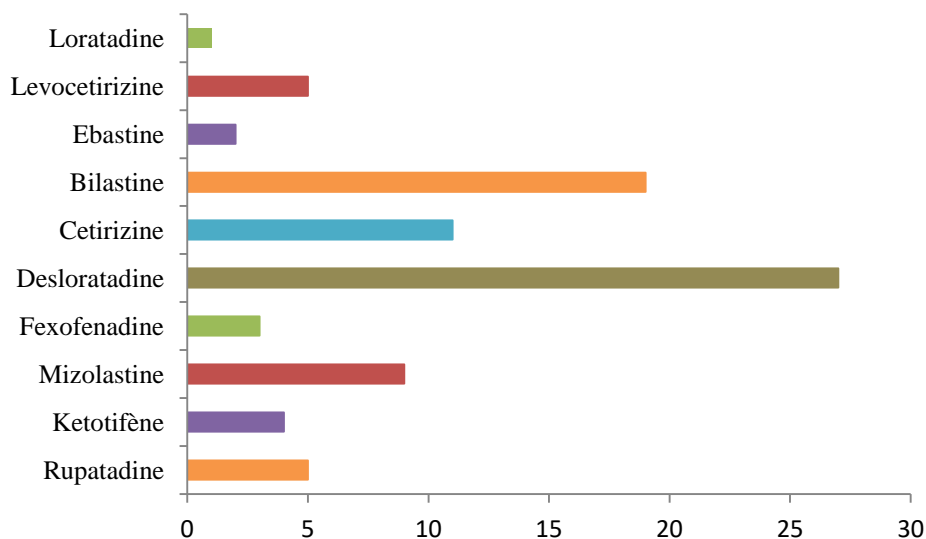
Les patients concernés par la prescription d'antihistaminiques H1 étaient majoritairement des personnes âgées de 51 à 70 ans (Figure 68).



*Figure 69: Répartition de l'âge des patients ayant répondu au questionnaire sur les antihistaminiques H1 à la Pharmacie Centrale*

Le questionnaire a été distribué à 56 femmes et à 23 hommes.

La première partie de cet étude, présentant le questionnaire à l'oral, a été réalisée auprès de 52 patients. La deuxième partie, présentant le questionnaire avec le conseil à l'oral et la fiche a été réalisée auprès de 30 patients.



*Figure 70: Noms des molécules prises par les patients interrogés*

Huit patients ont répondu aux questions sur la prise de leur antihistaminique H1 matinale. Ces patients ont accepté de modifier l'heure de prise de leur traitement.



Quatre patients ont ressenti une différence après le changement d'heure en terme d'efficacité:

- un patient a ressenti une diminution des symptômes après le changement,
- un patient a trouvé qu'il était plus facile de penser à prendre son traitement avec ce nouveau schéma posologique vespéral,
- un patient a trouvé que les effets indésirables avaient diminués,
- le dernier patient n'a pas répondu.

Parmi les quatre patients qui n'ont pas été convaincus par ce changement:

- une personne a trouvé cela moins efficace lorsque le traitement était pris le soir,
- les autres patients n'ont pas ressenti de changement.

La majorité des patients qui prenait déjà le traitement antihistaminique H1 le soir a jugé qu'il était efficace.

Suite aux entretiens et aux explications chronopharmacologiques de l'équipe officinale, à la question: avez-vous compris l'utilité de la prise de vos antihistaminiques H1 le soir, 73 personnes ont répondu oui contre 6 non.

51 patients ont exprimé leur désir d'avoir des fiches avec des explications sur les heures de prise de leur traitement, contre 28.

Dans les remarques libres, certains patients ont expliqué qu'ils avaient deux traitements antihistaminiques H1. L'un avec une prise matinale et l'autre vespérale.

Plusieurs patients ont indiqué qu'ils prenaient leur traitement ponctuellement, seulement quand ils avaient des symptômes. Une personne n'a pas su répondre aux questions sur l'efficacité du traitement. Enfin un patient a expliqué que, pour une meilleure observance, il préférerait prendre tous ses traitements le matin et n'a pas effectué de changement d'heure de prise.

#### **III.C.4. Discussion et conclusion**

Plusieurs situations se sont présentées au comptoir. La première, quand le patient prenait son traitement le soir; l'heure de prise n'était pas changée et nous posons les questions sur l'efficacité ressentie par le patient.

Lorsque la prise des traitements se faisait le matin, il y avait plusieurs cas de figure. Après explications, lorsque les patients étaient d'accord pour modifier leur prise au soir et qu'ils ont eu une amélioration de l'efficacité, le schéma thérapeutique était conservé. Lorsque les patients n'ont pas voulu prendre leur traitement le soir, plusieurs hypothèses étaient possibles: il y avait un risque d'augmenter l'inobservance, les patients avaient plus d'effets secondaires ou plus de symptômes dans ce schéma thérapeutique et un effet nocebo était également possible. Dans ces cas-là l'heure de prise n'était pas modifiée, la balance bénéfices/risques n'était pas en faveur d'une prise vespérale. Nous pouvions éventuellement réévaluer et réexpliquer au patient chez qui un effet nocebo était suspecté et peut-être les convaincre à posteriori.

Ce questionnaire sur le ressenti des patients n'a pas été concluant. Les questions n'étaient pas assez simples et rapides à remplir. L'introduction de la fiche conseil n'a pas été satisfaisante. Les patients ont apprécié avoir un format papier, mais pour plus de clarté dans les résultats, le conseil à l'oral aurait été suffisant.

La distinction entre les patients qui prenaient le traitement le matin et le soir n'a pas été comprise et parfois les patients ont répondu à toutes les questions.

82 questionnaires ont été obtenus sur les 216 attendus. Ces résultats ne sont pas représentatifs. Moins de la moitié des patients de la pharmacie sous antihistaminiques H1 ont répondu au questionnaire.

Cela s'explique par des difficultés de mise en place du questionnaire. La première a été la difficulté à mettre en place le questionnaire à la pharmacie. Il n'a pas été évident de faire adhérer et participer la totalité de l'équipe officinale. La seconde contrainte a été le temps. La compréhension du questionnaire et l'explication étaient trop chronophages pour l'équipe mais aussi pour les patients souvent pressés. Enfin certains patients n'étaient simplement pas intéressés.

Ce questionnaire m'a permis de mettre en évidence certains verrous à la mise en place d'un conseil chronopharmacologique. Le manque de temps et le désintérêt de certains patients sont les premiers. L'observance est le second. Pour les patients qui prennent tous leurs traitements le matin, il est difficile de leur faire changer leurs habitudes. Ils avaient aussi peur d'oublier la prise du traitement antihistaminique H1 s'ils changeaient d'horaire de prise.

L'objectif principal d'évaluer le ressenti des patients sur l'efficacité est atteint. Les patients ont majoritairement trouvé efficace la prise vespérale.

Ce travail m'a appris que la communication est un point essentiel lorsqu'on travaille dans une officine. La façon d'aborder le conseil officinal face aux patients et à l'équipe officinale a été déterminante. Il m'a aussi permis d'avoir des conversations plus ouvertes avec les patients.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La rhinite allergique est la quatrième pathologie chronique mondiale selon l'OMS. Elle est une cause fréquente de plaintes des patients à la pharmacie: nez bouché, rhinorrhée, éternuements. Les antihistaminiques H1, souvent au centre de la thérapie, présentent de nombreux effets indésirables. Pas toujours efficaces pour certains patients, les antihistaminiques H1 doivent être pris préférentiellement le soir d'après les études de chronopharmacologie. L'exploration des études chronopharmacologiques a permis d'établir ce schéma posologique pour les antihistaminiques sédatifs, mais aussi pour certains antihistaminiques H1 non sédatifs, par exemple la Méquitazine.

L'état des lieux des prescriptions à la Pharmacie Centrale de Gueugnon a révélé que les prescripteurs étaient sensibilisés aux effets indésirables sédatifs des antihistaminiques H1. Bien que la supériorité d'efficacité d'une prise vespérale soit établie pour certains antihistaminiques H1 peu sédatifs, la prescription du conseil chronopharmacologique vespéral n'est effectuée que pour 60% des prescriptions.

Le questionnaire destiné aux patients devait mettre en évidence cette supériorité d'efficacité lors d'une prise nocturne. La majorité des patients interrogés, peut-être par un biais de sélection, prenait déjà le traitement le soir et en était satisfaite. Malheureusement, il n'a pas été possible de comparer avec les patients qui prenaient leur traitement le matin car ils n'ont pas été assez nombreux à répondre.

Lors du développement du questionnaire à l'officine, j'ai appris à conseiller de façon simple et concise afin que les patients retiennent les trois idées essentielles à la chronopharmacologie des antihistaminiques H1:

- l'histamine est majoritairement sécrétée la nuit,
- les antihistaminiques H1 peuvent parfois avoir des effets sédatifs et
- des études montrent une supériorité d'efficacité sur les symptômes matinaux lorsque le traitement est pris le soir.

Bien que les résultats du questionnaire soient mitigés, il est toutefois judicieux de conseiller aux patients une prise vespérale lors de la délivrance des antihistaminiques H1.

Afin d'obtenir des résultats plus pertinents sur le ressenti des patients, un questionnaire pourrait être réalisé sur une durée plus longue. Pour plus d'efficacité, il est nécessaire que la totalité de l'équipe officinale soit mobilisée et que les outils employés soient compréhensibles facilement par les patients.

Il aurait été intéressant de savoir quelles étaient les raisons de la prescription des antihistaminiques H1 le matin. Cela aurait pu être dû à des caractéristiques des symptômes exprimés aux médecins ou à une meilleure observance.

L'analyse des heures de prises corrélées aux effets peut être réalisée pour de nombreux médicaments. Cela n'est pas systématiquement le cas dans les études cliniques avant leur commercialisation et pourrait permettre d'optimiser les traitements.

En tant qu'étudiante en pharmacie, il serait intéressant d'effectuer un travail similaire sur la classe des inhibiteurs de la pompe à protons ou sur les inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase.

ANNEXE 1: Tableau des résultats de l'état des lieux des prescriptions d'antihistaminiques H1 récoltées à la Pharmacie Centrale de Gueugnon du 01/01/2017 au 11/04/2017

<i>Primalan</i>	<b>Méquitazine</b>	<b>Oui soir</b>	<b>Oui matin</b>	<b>Non</b>	<b>Autre</b>	
	Sirop	6	0		4	
	Comprimés 5mg					
	Comprimés 10mg	4			1	
	<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>15</b>
						1,96%
<i>Wystaam</i>	<b>Rupatadine</b>	<b>Oui soir</b>	<b>Oui matin</b>	<b>Non</b>	<b>Autre</b>	
	Comprimés 10mg	31	1	7	2	
	<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>41</b>
						5,37%
<i>Mizollen</i>	<b>Mizolastine</b>	<b>Oui soir</b>	<b>Oui matin</b>	<b>Non</b>	<b>Autre</b>	
	Mizocler cp 10mg					
	Mizollen cp 10mg	32	4	16	2	
	<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>54</b>
						7,07%
<i>Zaditen</i>	<b>Kétotifène</b>	<b>Oui soir</b>	<b>Oui matin</b>	<b>Non</b>	<b>Autre</b>	
	Sol buvable	12				
	Gélule 1mg					
	Comprimé 2mg LP	23		3		
	<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>38</b>
						4,97%
<i>Telfast</i>	<b>Fexofénadine</b>	<b>Oui soir</b>	<b>Oui matin</b>	<b>Non</b>	<b>Autre</b>	
	Comprimé 120mg	1	5	2		
	Comprimé 180mg		3	2	6	
	<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>19</b>
						2,49%
<i>Xyzall</i>	<b>Lévocétirizine</b>	<b>Oui soir</b>	<b>Oui matin</b>	<b>Non</b>	<b>Autre</b>	
	Sirop	0	0			
	Comprimés 5mg	41	9	21	2	
	<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>9</b>	<b>21</b>	<b>2</b>	<b>73</b>
						9,55%
<i>Aerius</i>	<b>Desloratadine</b>	<b>Oui soir</b>	<b>Oui matin</b>	<b>Non</b>	<b>Autre</b>	
	Susp buv	27	12	6		
	Comprimé 5mg	118	20	53	3	
	<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>32</b>	<b>59</b>	<b>3</b>	<b>239</b>
						31,28%
<i>Virlix</i>	<b>Cétirizine</b>	<b>Oui soir</b>	<b>Oui matin</b>	<b>Non</b>	<b>Autre</b>	
	Sol buv				5	
	Comprimé 10mg	68	7	18	9	
	<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>14</b>	<b>107</b>
						14,01%

<i>Bilaska Inorial</i>	<b>Bilastine</b>	Oui soir	Oui matin	Non	Autre	
	Comprimé 20mg	70	6	35	10	<b>121</b>
						15,84%
<i>Kestin</i>	<b>Ebastine</b>	Oui soir	Oui matin	Non	Autre	
	Comprimé 10mg	25	3	6	8	<b>42</b>
						5,50%
<i>Clarytine</i>	<b>Loratadine</b>	Oui soir	Oui matin	Non	Autre	
	Comprimé 10mg	8	2	1	3	<b>14</b>
						1,83%
<i>Periactine</i>	<b>Cyproheptadine</b>	Oui soir	Oui matin	Non	Autre	
	Comprimé 4mg	0	0	1	0	<b>1</b>
						0,13%

<b>Nombre total d'ordonnances</b>	<b>764</b>
---------------------------------------	------------

	Sédatives	Non sédatives
<b>Oui soir</b>	<b>35</b>	<b>431</b>
<b>Oui matin/Non/Matin et soir</b>	<b>4</b>	<b>284</b>
<b>% conseils le soir</b>	<b>89,74</b>	<b>59,45</b>
Nombre total d'ordonnances	39	725

<b>Total conseils nombre d'ordonnances</b>		
	Nombre	% de conseils
<b>Soir</b>	<b>466</b>	<b>60,99%</b>
Matin	72	9,42%
Autre	55	7,20%
Absence	171	22,38%
Nombres total d'ordonnances autres	298	39,01%

ANNEXE 2: Liste des médecins, de leur spécialité et du nombre d'ordonnances analysées dans l'état des lieux des prescriptions d'antihistaminiques H1 à la Pharmacie Centrale de Gueugnon du 01/01/2017 au 09/04/2017

Nom du médecin	Spécialité	Nombre d'ordonnances
Dr VENNETIER	Allergologue	97
Dr VALANTIN-LETTIERI	Omnipraticien	92
Dr TERRASSE	Allergologue	81
Dr CARRAT	Omnipraticien	72
Dr MALHERBE	Omnipraticien	66
Dr LEBLANC	Omnipraticien	54
Dr DENY	Omnipraticien	51
Dr BAREAU	Omnipraticien	50
Dr LE	Omnipraticien	25
Dr MOULLE	Pneumologue	20
Dr LUDI	Omnipraticien	18
Dr REPERANT	Allergologue	12
Dr ROHRBACH	Omnipraticien	13
Dr GENETY	Pneumologue	13
Dr CUVERVILLE	Omnipraticien	13
Dr COLIN	Omnipraticien	7
Dr BURGER	Omnipraticien	5
Dr GEHIN	Omnipraticien	5
Dr ZIELINSKI	Omnipraticien	4
Dr DAVANTURE	Radiologue	3
Dr AUBERT	Omnipraticien	3
Dr PENET	ORL	3
Dr SALAME	Ophtalmologiste	3
Dr FERRY	Dermatologue	3
Dr HOURS	Thermaliste	3
Dr SCHERER	Allergologue	3
Dr MALLIET	Pneumo-phtisiologue	2
Dr PRUDHON	Omnipraticien	2
Dr MADER	ORL	2
Dr BAROUSSE	Omnipraticien	2
Dr BESSET	Omnipraticien	2
Dr MEKHOUS	Radiologue	2
CH Paray-le-monial	Urgences	2
Dr GUILLEMOT	Ophtalmologiste	2
Dr ROGER	Omnipraticien	2
Dr DEPLANTE	Maladie des os et des articulations	1
Dr BELTRAMO	Pneumologue	1
Dr LASTRA (Rp	Omnipraticien	1

ROHRBACH)		
Dr PANNEELS JOKE	Omnipraticien	1
Dr FLECK	Radiologue	1
Dr MILAN	Omnipraticien	1
Dr FRANCOZ-TAILLANTER	Ophtalmologiste	1
Dr TOFFART	Omnipraticien	1
Dr GARDEL	ORL	1
Dr POITRENEAU	Dermatologue	1
Dr DUBAND	Pneumologue	1
Dr BOUHEY	Allergologue	1
Dr FILIPPI	Omnipraticien	1
Dr BERNE	Omnipraticien	1
Dr DEQUIDT	Omnipraticien	1
Dr EL OUAFI	Radiologue	1
Dr PONNELLE	Allergologue	1
Dr VIRELY	Omnipraticien	1
Dr TERRASSE-GUERRET	Dermatologue	1
Dr MICOREK	Omnipraticien	1
Dr RAFFATIN-DENOYER	Dermatologue	1
Dr KERDOUCH	Cardiologue	1
Dr BERTHIER	Omnipraticien	1
Dr GARDEL	ORL	1
Dr BRUSTIER	Omnipraticien (retraité)	1
Délivrance sans ordonnance	Pharmacien	2
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>764</b>

## BIBLIOGRAPHIE

1. L Calvo, F Riviere. La rhinite allergique de l'adulte. Médecine et armées. 6 juin 2012;40(4):363-71.
2. J-J Braun, P Devillier, B Wallaert et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologies exclues). Rev Mal Respir. 2010;27:79-105.
3. Organisation mondiale de la Santé (OMS) [Internet]. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/>
4. Menarini. Epidémiologie de la rhinite allergique [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.menarini.fr/allergologie-rhinite-epidemiologie.php>
5. H Benoist. Cours d'immunologie: Les réactions inflammatoires, Faculté de Pharmacie de Toulouse. 2014.
6. P Verhaeghe. Cours de chimie thérapeutique: Antihistaminiques H1, Faculté de Pharmacie de Toulouse. 2016.
7. A Jamet, K Botturi, B Diquet et al. Histamine: le rôle du médiateur. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2006;46:474-9.
8. J-M Botto. Une classification des récepteurs couplés aux protéines-G [Internet]. [cité 12 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/rcpg/introduction.html>
9. E Jaspard. Récepteurs couplés aux protéines G RGPG [Internet]. [cité 20 août 2017]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/5ComplementRCPG/1ComplementRCPG.htm>
10. M Gilbert. Transduction du signal des RCPG [Internet]. [cité 16 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.facbio.com/content/index.php?option=com\\_content&task=view&id=63&Itemid=88](http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=63&Itemid=88)
11. P Allain. Histamine. [Internet]. 2016 [cité 15 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-histaminergique/histamine/>
12. Menarini. Le mécanisme de la réaction allergique. [Internet]. [cité 13 août 2017]. Disponible sur: <http://www.menarini.fr/allergologie-reaction-mecanisme.php>
13. H Brandstatter, L Gex, C Ribl. Cours: La rhinite allergique, Hôpitaux de Genève. 2010.
14. J L Brozek, J Bousquet, C E Baena-Cagnani et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. J Allergy Clin Immunol. sept 2010;126(3):466-76.
15. C A Deruaz, A von Feilitzen, A Leimgruber et al. Tests cutanés en allergologie: si simple en apparence. Rev Med Suisse. 2005;1:1-9.



16. D Warrot. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Pharmacologie bronchopulmonaire, médicaments de l'asthme, voie inhalée. [Internet]. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/POLY.Chp.2.2.2.html>
17. VIDAL: La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [cité 28 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
18. C Caulin. Vidal Recos®: Recommandations en pratique 2014, Rhinite allergique. 5ème édition. Flammarion; 2014.
19. Collège national de pharmacologie médicale. Corticoïdes : Les points essentiels. [Internet]. 2017 [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
20. National Center for Biotechnology Information. The PubChem project: base de données [Internet]. [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
21. M Leone, F Michel, C Martin. Sympathomimétiques: pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. *Anesth-Réanimation*. 2008;36(365-A-10):1-16.
22. J-P Giroud, J-L Montastruc. Les médicaments du rhume à base de vasoconstricteurs doivent être prescrits sur ordonnance. Académie nationale de médecine. 23 juin 2015;
23. Collège national de pharmacologie médicale. Antihistaminiques H1. [Internet]. 2017 [cité 2 janv 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques>
24. P Pralong. Colloque de Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaire en Allergologie, Module thérapeutique: les antihistaminiques. 2016.
25. Le moniteur des pharmacies. Les anti-H1 antiallergiques. 16 déc 2017;(3204):30-1.
26. C Le Jeune, D Vital Durand. Dorosz: guide pratique des médicaments 2018. 37<sup>e</sup> éd. 2018. (Maloine).
27. Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.22 - Torsades de pointes médicamenteuses en bref. [Internet]. 2011 [cité 25 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47330/0/PositionDetails.aspx>
28. Unité de recherche clinique, UPRES EA 220. Quelles stratégies thérapeutiques dans la rhinite allergique? *Rev Fr Allergol*. 2009;49:74-6.
29. Réseau national de surveillance aérobiologique. Carte de vigilance des pollens. [Internet]. 2017 [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.pollens.fr/docs/vigilance.html>
30. Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Allergies aux pollens: mesures préventives. [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/livret-allergies-aux-pollens-2-\\_1479811356378-pdf](http://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/livret-allergies-aux-pollens-2-_1479811356378-pdf)
31. Ameli. Prévenir les allergies. [Internet]. 2017 [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergies/prevention>

32. Réseau national de surveillance aérobiologique. Bulletin moisissures atmosphériques. [Internet]. 2017 [cité 13 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.pollens.fr/les-bulletins/bulletin-moisissures.php>
33. Ameli. Comment pratiquer un lavage de nez ? [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/petits-soins/pratiquer-lavage-nez>
34. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Rhinite allergique et femme enceinte et allaitante [Internet]. 2017 [cité 29 août 2017]. Disponible sur: [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=481](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=481)
35. Agence mondiale antidopage. Liste des interdictions de substances en compétition [Internet]. 2016 [cité 24 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/liste-des-interdictions>
36. Peercode. Agenda d'allergie MACVIA-ARIA [Internet]. [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: <https://allergy-diary-by-macvia-aria.droidinformer.org/fr/>
37. Laboratoires URGO. i-Pollen [Internet]. Disponible sur: <https://itunes.apple.com/fr/app/i-pollen/id435082250?mt=8>
38. ALK. ALK Allergik [Internet]. Disponible sur: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.alk.arbrallergikapp2&hl=fr>
39. ALK Abello. ArbrallergiK [Internet]. Disponible sur: <https://www.alk.fr/nos-services/arbrallergik>
40. A Reinberg. Chronobiologie médicale, chronothérapeutique. Flammarion. 2003. 298 p. (Médecine-sciences).
41. M-L Nunes, A Tabarin. Les actualités de l'insuffisance surrénalienne. *Ann Endocrinol.* 2008;69:44-52.
42. Dictionnaire Educalingo. Définitions et traductions de nyctéméral [Internet]. [cité 7 sept 2016]. Disponible sur: <http://dictionnaire.education/fr/nycthemeral>
43. M H Smolensky, N A Peppas. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:828-51.
44. A Reinberg, P Gervais, F Levi et al. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: An epidemiologic study involving chronobiologic methods. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(1):51-62.
45. T Mochizuki, A Yamatodani, K Okakura et al. Circadian rhythm of histamine release from the hypothalamus of freely moving rats. *Physiol Behav.* 1991;51:391-4.
46. M H Smolensky, A Reinberg, G Labrecque. Twenty-four hour pattern in symptom intensity of viral and allergic rhinitis: Treatment implications. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(5):1084-96.
47. H Dardente, N Cermakian. Les noyaux suprachiasmatiques: une horloge circadienne composée. *Médecine Sci.* 2005;21:66-72.

48. Qu'est-ce qui rythme notre sommeil ? Le sommeil une histoire à dormir debout ! [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <https://lesommeildecpbx.blogspot.fr/2016/04/quest-ce-qui-rythme-notre-sommeil.html>
49. R Høye, K Høye, O Berg et al. Morning versus evening dosing of desloratadine in seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled study. *Clin Mol Allergy*. 2005;3(3):1-6.
50. F Marmouz, J Giralt, I Izquierdo et al. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Asthma Allergy*. 2011;4:27-35.
51. M H Smolensky, B Lemmer, A Reinberg. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59:852-82.
52. A Reinberg, P Gervais, C Ugolini et al. A multicentric chronotherapeutic study of mequitazine in allergic rhinitis. *Annu Rev Chronopharmacol*. 1985;3:441-4.
53. W William, MD Storms. Pharmacologic approaches to daytime and nighttime symptoms of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 114(5):146-53.
54. D Dridi, M Ben Attia, A Reinberg et al. Rythmes circadiens des effets toxiques d'un antihistaminique H1: la cétirizine chez la souris. *Pathologie Biol*. 2005;(53):193-8.
55. Ville-data. Nombre d'habitants à Gueugnon (71) [Internet]. [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: <http://ville-data.com/nombre-d-habitants/Gueugnon-71-71230>
56. Carte-2-France. Situation géographique et population de Gueugnon (71130) [Internet]. [cité 13 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.cartes-2-france.com/villes/gueugnon-71130.php>
57. Ville-data V. Gueugnon: statistiques, tourisme [Internet]. [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: <http://ville-data.com/Gueugnon.html>
58. Pharmagest. LGPI [Internet]. [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: <https://pharmagest.com/solutions/lgpi-solution-gestion-pharmacie/>
59. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments et conduite automobile: de nouveaux pictogrammes plus informatifs [Internet]. [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Medicaments-et-conduite-automobile-de-nouveaux-pictogrammes-plus-informatifs>
60. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits et Santé. Médicaments et conduite automobile. 2009.

## **ABSTRACT**

---

### **TITLE:**

Allergic rhinitis treatment by antihistamines H1: Evaluation of chronopharmacology approach in the region of Gueugnon

---

### **KEYWORDS:**

H1 antihistamines - Allergic rhinitis - Chronopharmacology - Assessment - Community pharmacy

---

### **SUMMARY:**

Allergic rhinitis is a common pathology encountered at the pharmacy counter. H1-Antihistamines, first-line treatment, have adverse effects and unequal efficacy in patients. Chronopharmacology allows to define the most effective time of administration of drugs according to biological rhythms. In order to evaluate the chronopharmacological advice at the counter, two studies were conducted at Gueugnon (71). An assessment of H1-antihistamines doctors' prescriptions in the Gueugnon area was performed from 01/01/17 to 11/04/17. A survey amongst the patients of the Central Pharmacy (Gueugnon) was made from 03/03/17 to 05/04/17 to evaluate their perception of H1-Antihistamine treatments.

The assessment revealed that on the rare occasion sedative H1 antihistamines were prescribed, it was to be taken in the evening. Low sedative H1 antihistamines were prescribed equally in the morning or evening. The survey revealed that patients taking their H1 antihistamine treatments in the evening were satisfied with their effectiveness. Only few patients who took their H1 antihistamine treatments in the morning responded to the survey and their results were not usable. The effectiveness of taking low sedation H1 antihistamine drugs in the evening was demonstrated for some molecules. Chronopharmacological advice should therefore focus on a single evening intake.

---

**TRAITEMENT DE LA RHINITE ALLERGIQUE PAR LES ANTIHISTAMINIQUES H1:  
EVALUATION DE L'APPROCHE CHRONOPHARMACOLOGIQUE DANS LA  
REGION DE GUEUGNON**

---

**RESUME:**

La rhinite allergique est une pathologie fréquente rencontrée au comptoir de l'officine. Les antihistaminiques H1, traitement de première intention, présentent de nombreux effets indésirables et une efficacité inégale chez les patients. La chronopharmacologie permet de définir les heures de prises les plus efficaces en fonction des rythmes biologiques. Dans le but d'évaluer le conseil chronopharmacologique au comptoir, deux études ont été réalisées à Gueugnon (71). Un état des lieux des prescriptions d'antihistaminiques H1 des médecins de la région de Gueugnon a été réalisé du 01/01/17 au 11/04/17. Une enquête auprès des patients de la Pharmacie Centrale (Gueugnon) a été effectuée du 08/03/17 au 05/04/17 pour évaluer leur ressenti sur l'efficacité des traitements antihistaminiques H1. L'état des lieux a montré que les antihistaminiques H1 sédatifs, bien que peu prescrits, l'étaient majoritairement le soir. Les antihistaminiques H1 peu sédatifs étaient prescrits de façon égale le matin ou le soir. L'enquête auprès des patients a révélé que les patients prenant leurs traitements antihistaminiques H1 le soir étaient satisfaits de leurs efficacité. Les patients prenant leurs traitements antihistaminiques H1 le matin, peu nombreux à répondre, n'ont pas donné de résultats exploitables. L'efficacité de la prise vespérale des antihistaminiques H1 peu sédatifs a été démontrée chronopharmacologiquement pour certaines molécules. Le conseil chronopharmacologique devrait donc s'orienter sur une prise unique vespérale.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE:**

Pharmacie

---

**MOTS-CLES:**

Antihistaminiques H1 - Rhinite allergique - Chronopharmacologie - Etat des lieux - Officine

---

**ADRESSE DE L'UFR:**Faculté des sciences pharmaceutiques  
35, chemin des maraîchers  
31400 Toulouse

---

**DIRECTEUR DE THESE**

GANDIA Peggy