

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

**Justine BONNEFOUS**

Née le 03/06/1997 à Rodez (12)

Le Mardi 21 Juin 2022

### **LES ANTIHISTAMINIQUES H1 : INDICATIONS ET DISPENSATION A L'OFFICINE**

Directeur de thèse : Dr Barbora LAJOIE

#### **JURY :**

**Président : Dr Céline DERA EVE**

**1<sup>er</sup> assesseur : Dr Barbora LAJOIE**

**2<sup>ème</sup> assesseur : Dr Jean-Luc STIGLIANI**

**3<sup>ème</sup> assesseur : Dr Audrey SAVARY**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Santé**  
**au 4 avril 2022**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE 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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO 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

M. AL SAATI A.	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

## Remerciements

---

### **Aux membres du jury,**

A Madame Céline DERA EVE, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse ;

A Madame Barbora LAJOIE, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre accompagnement, votre bienveillance, vos conseils et votre disponibilité tout au long de ces quelques mois ;

A Monsieur Jean-Luc Stigliani, pour avoir accepté de faire partie de mon jury ;

A Madame Audrey Savary, pour avoir accepté de participer à mon jury. Merci pour votre confiance et votre gentillesse de tous les jours. Je suis ravie de continuer ma route dans votre officine ;

### **A ma famille,**

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel durant ces années d'études. Je vous dois tout et ne vous remercierai jamais assez ;

A ma sœur, future pharmacienne aussi, ma confidente et meilleure amie ;

A mes grands-parents, à Lucien, à mes cousines, mes oncles et tantes et tous les membres de ma famille ;

### **A mes amis,**

A mes amies de fac, Bruna, Laure, Auriane, Justine et Marie, ma binôme de TP. Merci pour les moments partagés ensemble. Les journées de cours en amphitheâtre et les nombreux TP n'auraient pas été les mêmes sans vous. Je vous souhaite le meilleur ;

A mes collègues de la Pharmacie de Druelle, Lucile, Myriam et Guytou. Merci pour votre accueil chaleureux et tout ce que vous m'avez appris depuis bientôt un an. Je suis chanceuse de travailler avec vous.

# Table des matières

---

## LES ANTIHISTAMINIQUES H1 : INDICATIONS ET DISPENSATION A L'OFFICINE

<b>Remerciements .....</b>	<b>4</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>1. L'HISTAMINE ET SES RECEPTEURS .....</b>	<b>15</b>
1.1 L'histamine : structure, synthèse, catabolisme .....	15
1.1.1 Structure chimique .....	15
1.1.2 Synthèse .....	15
1.1.3 Catabolisme .....	16
1.2 Les sources d'histamine .....	17
1.2.1 Sources endogènes .....	17
1.2.1.1 Cellules sources .....	17
1.2.1.2 Libération de l'histamine par les mastocytes et les polynucléaires basophiles .....	18
1.2.2 Sources exogènes .....	21
1.3 Physiologie de l'histamine .....	23
1.3.1 Les récepteurs de l'histamine.....	23
1.3.1.1 Les RCPG.....	23
1.3.1.2 Transduction intracellulaire des récepteurs de l'histamine .....	27
1.3.1.3 Localisation des récepteurs de l'histamine .....	30
1.3.2 Effets biologiques de l'histamine.....	31
1.3.2.1 Système immunitaire .....	31
1.3.2.2 Système digestif .....	32
1.3.2.3 Système broncho-pulmonaire .....	32
1.3.2.4 Système cardiovasculaire .....	33
1.3.2.5 Système nerveux.....	34
1.3.2.6 Autres effets .....	36
1.3.2.7 Synthèse des effets biologiques .....	37
<b>2. LES ANTIHISTAMINIQUES H1 .....</b>	<b>40</b>
2.1 Histoire de la découverte des antihistaminiques H1.....	40
2.2 Molécules : mode d'action et classification .....	44

2.2.1	Pharmacodynamie générale .....	44
2.2.2	Classification .....	45
2.2.2.1	Classification pharmacologique.....	45
2.2.2.2	Classification chimique et structures chimiques.....	46
2.3	Pharmacodynamie des effets des antihistaminiques H1 .....	49
2.4	Indications thérapeutiques et propriétés pharmacodynamiques spécifiques .....	55
2.4.1	Manifestations allergiques .....	55
2.4.2	Piqûres d'insectes et prurit.....	56
2.4.3	Nausées et vomissements.....	56
2.4.4	Insomnie .....	57
2.4.5	Anxiété et prémédication à l'anesthésie générale .....	57
2.4.6	Crise vertigineuse .....	58
2.4.7	Toux non productive .....	58
2.4.8	Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal .....	58
2.4.9	Migraine.....	59
2.5	Propriétés pharmacocinétiques.....	63
2.6	Contre-indications, interactions et effets secondaires .....	64
2.7	Grossesse et allaitement .....	71
<b>3.</b>	<b>DISPENSATION DES ANTIHISTAMINIQUES H1 A L'OFFICINE .....</b>	<b>72</b>
3.1	Place des antihistaminiques H1 dans la stratégie thérapeutique.....	72
3.1.1	Manifestations allergiques .....	73
3.1.1.1	Rhinite, conjonctivite et rhinoconjonctivite allergiques .....	73
3.1.1.1.1	Définition, symptômes, diagnostic.....	73
3.1.1.1.2	Stratégie thérapeutique.....	74
3.1.1.2	Conjonctivite allergique .....	79
3.1.1.3	Urticaire.....	80
3.1.1.3.1	Définition, symptômes, diagnostic .....	80
3.1.1.3.2	Urticaire aiguë.....	80
3.1.1.3.3	Urticaire chronique .....	82
3.1.2	Piqûres d'insectes et prurit.....	85
3.1.2.1	Piqûres d'hyménoptères .....	85
3.1.2.2	Piqûres de moustiques .....	87
3.1.3	Nausées et vomissements.....	89
3.1.3.1	Traitement symptomatique des nausées et vomissements aigus .....	89
3.1.3.2	Mal des transports.....	92
3.1.3.3	Nausées et vomissements gravidiques .....	94
3.1.4	Insomnie .....	96
3.1.4.1	Insomnie de l'adulte .....	96
3.1.4.2	Insomnie de l'enfant .....	99

3.1.5	Anxiété (trouble anxieux généralisé) .....	102
3.1.6	Crise vertigineuse .....	106
3.1.7	Toux sèche .....	112
3.1.8	Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal .....	119
3.1.8.1	Rhume .....	119
3.1.8.2	Syndrome grippal .....	120
3.1.8.3	Place des antihistaminiques H1 .....	122
3.1.9	Migraine (traitement de fond) .....	123
3.1.10	Synthèse : place des antihistaminiques H1 dans la stratégie thérapeutique .....	126
3.2	Dispensation à l'officine des antihistaminiques H1 .....	130
3.2.1	Conseils généraux .....	130
3.2.1.1	Précautions d'emploi .....	130
3.2.1.2	Mode d'administration .....	131
3.2.2	Conseils par indication.....	132
3.2.2.1	Allergies : rhinite allergique, conjonctivite allergique et urticaire.....	132
3.2.2.1.1	Formes <i>per os</i> .....	132
3.2.2.1.2	Formes intranasales.....	139
3.2.2.1.3	Collyres.....	140
3.2.2.1.4	Formes injectables .....	141
3.2.2.1.5	Conseils associés.....	142
3.2.2.2	Piqûres d'insectes .....	143
3.2.2.3	Nausées et vomissements .....	145
3.2.2.4	Insomnie.....	149
3.2.2.5	Trouble anxieux généralisé.....	151
3.2.2.6	Crise vertigineuse .....	152
3.2.2.7	Toux sèche.....	153
3.2.2.8	Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal .....	156
3.2.2.9	Traitement de fond de la migraine.....	160
3.2.3	Détournements d'usage, abus, demandes suspectes.....	162
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>164</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>165</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>172</b>
	Annexe 1 : Classification chimique et structures chimiques des antihistaminiques H1 .....	173
	Annexe 2 : Indications thérapeutiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées.....	178
	Annexe 3 : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées.....	181
	<i>Serment de Galien.....</i>	<b>191</b>

## Liste des abréviations

---

**A** : adulte

**AC** : adénylate cyclase

**ADH** : hormone antidiurétique ou vasopressine (arginine-vasopressine)

**ADME** : absorption, distribution, métabolisation, élimination

**AIT** : accident ischémique transitoire

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ALDH** : aldéhyde déshydrogénase

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**AMPc** : adénosine monophosphate cyclique

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**Anti-H1**: antihistaminique(s) H1

**AP-1**: activator protein 1

**ATP** : adénosine triphosphate

**BHE** : barrière hématoencéphalique

**BZD**: benzodiazépines

**Ca<sup>2+</sup>**: calcium (ion calcium)

**CEIP** : Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance

**CI** : contre-indiqué(s)

**c-m** : cuillère mesure

**C<sub>max</sub>** : concentration maximale plasmatique

**CMH-II** : complexe majeur d’histocompatibilité de classe II

**cp** : comprimé(s)

**CPK** : créatine phosphokinases

**CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

**CREB** : C-adénosine monophosphate response element binding protein

**DAG** : diacylglycérol

**DAO** : diamine oxydase

**DCI** : dénomination commune internationale

**DFG** : débit de filtration glomérulaire

**E** : enfant

**EMA** : European Medicines Agency

**EURD** : European Union Reference Date

**FDA** : Food and Drug Administration  
**Fc** : fragment constant  
**1<sup>ère</sup> G** : première génération  
**2<sup>ème</sup> G** : deuxième génération  
**GDP** : guanosine diphosphate  
**gél** : gélule(s)  
**GTP** : guanosine triphosphate  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**hERG** : human ether-a-go-go related gene  
**HNMT** : histamine N-méthyl transférase  
**5-HT** : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine  
**IAS** : Indicateur Avancé Sanitaire  
**IgE** : immunoglobuline(s) E  
**IH** : insuffisant(s) hépatique(s)  
**IM** : intramusculaire  
**IMAO** : inhibiteurs de monoamine oxydase  
**IP<sub>3</sub>** : inositol triphosphate  
**IP<sub>3</sub>R** : inositol triphosphate sensitive receptor  
**IR** : insuffisant(s) rénal(aux)  
**IRSNA** : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline  
**ISRS** : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  
**IV** : intraveineux(euse)  
**K<sub>M</sub>** : constante de Michaelis  
**LM** : libération modifiée  
**LP** : libération prolongée  
**MAO** : monoamine oxydase  
**MAPK** : mitogen-activated protein kinase  
**N et V** : nausées et vomissements  
**NFAT** : nuclear factor of activated T-cells  
**NFκB** : nuclear factor kappa B  
**NL** : non listé(s)  
**NO** : nitric oxyde (oxyde nitrique ou monoxyde d'azote)  
**NR** : non remboursé(s)  
**PAMPs** : pathogen-associated molecular patterns

**PI3K** : phosphoinositide 3-kinase  
**PIP<sub>2</sub>** : phosphatidylinositol 4,5 diphosphate  
**PK** : pharmacocinétique  
**PKA** : protéine kinase A  
**PKB** : protéine kinase B  
**PKC** : protéine kinase C  
**PLC** : phospholipase C  
**PP** : protéines plasmatiques  
**PRRs** : pattern recognition receptors  
**RCP** : résumé des caractéristiques du produit  
**RCPG** : récepteur couplé à une protéine G  
**SMR** : service médical rendu  
**SNC** : système nerveux central  
**T<sub>1/2</sub>** : demi-vie  
**TAG** : trouble anxieux généralisé  
**TCC** : thérapie(s) comportementale(s) et cognitive(s)  
**T<sub>max</sub>** : temps d'atteinte de la C<sub>max</sub>  
**TOC** : troubles obsessionnels compulsifs  
**TTT** : traitement  
**TTTS** : traitement symptomatique  
**UCS** : urticaire chronique spontanée  
**Vd** : volume de distribution  
**VPP** : vertiges positionnels paroxystiques  
**VPPB** : vertige(s) positionnel(s) paroxystique(s) bénin(s)

## Liste des figures

---

<u>Figure 1</u> : Structure chimique de la molécule d’histamine.....	15
<u>Figure 2</u> : Synthèse de l’histamine par décarboxylation de son acide aminé précurseur, la L-histidine.....	15
<u>Figure 3</u> : Les deux voies de dégradation de l’histamine : celle utilisant la voie la DAO et celle utilisant la voie de l’HNMT.....	16
<u>Figure 4</u> : Mécanismes immunologiques de la phase de sensibilisation de l’allergie IgE dépendante.....	19
<u>Figure 5</u> : Mécanismes immunologiques de la phase de déclenchement de l’allergie IgE dépendante.....	21
<u>Figure 6</u> : Structure simplifiée d’un RCPG.....	23
<u>Figure 7</u> : Fonctionnement général d’un RCPG.....	24
<u>Figure 8</u> : Fonctionnement général des protéines G.....	25
<u>Figure 9</u> : Les formes actives et inactives des RCPG.....	25
<u>Figure 10</u> : Transduction intracellulaire du récepteur H1.....	27
<u>Figure 11</u> : Cascades de signalisation intracellulaire simplifiées après activation des récepteurs à l’histamine.....	28
<u>Figure 12</u> : Point de convergence des signalisations intracellulaires des récepteurs à l’histamine.....	29
<u>Figure 13</u> : Synapse histaminergique au niveau du SNC.....	34
<u>Figure 14</u> : Panorama des principales fonctions des récepteurs de l’histamine.....	38
<u>Figure 15</u> : Structure chimique du 929 F.....	41
<u>Figure 16</u> : Structure chimique de la phenbenzamine.....	41
<u>Figure 17</u> : Structure chimique de la mépyramine.....	42
<u>Figure 18</u> : Structure chimique de la terfenadine.....	43
<u>Figure 19</u> : Structure chimique de l’astemizole.....	43
<u>Figure 20</u> : Structure chimique générale de la plupart des molécules de 1 <sup>ère</sup> génération.....	46
<u>Figure 21</u> : Structure chimique générale des antihistaminiques H1.....	47
<u>Figure 22</u> : Prise en charge de la rhinite allergique (VidalRecos).....	75
<u>Figure 23</u> : Conduite à tenir diagnostique et thérapeutique devant une urticaire aiguë.....	81
<u>Figure 24</u> : Prise en charge thérapeutique de l’urticaire chronique (Vidal Recos).....	84
<u>Figure 25</u> : Prise en charge de l’insomnie de l’adulte (VidalRecos).....	98
<u>Figure 26</u> : Prise en charge de l’insomnie chez l’enfant (VidalRecos).....	101
<u>Figure 27</u> : Prise en charge du TAG (VidalRecos).....	104
<u>Figure 28</u> : Représentation schématique des voies vestibulaires périphériques et centrales, de leurs fonctions et des symptômes du syndrome vestibulaire.....	107
<u>Figure 29</u> : Prise en charge thérapeutique d’un vertige périphérique (VidalRecos).....	110
<u>Figure 30</u> : Toux sèche de l’adulte : recommandations (VidalRecos).....	113
<u>Figure 31</u> : Recommandations de prise en charge du syndrome grippal (Vidal Recos).....	121
<u>Figure 32</u> : Traitement de fond de la migraine : recommandations (VidalRecos).....	125

## Liste des tableaux

---

<u>Tableau 1</u> : Les différents récepteurs à l'histamine et leurs principales caractéristiques.....	30
<u>Tableau 2</u> : Principaux effets biologiques de l'histamine.....	37
<u>Tableau 3</u> : Antihistaminiques H1 de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> génération actuellement commercialisés en France (présentés par ordre alphabétique de leur Dénomination Commune Internationale (DCI)).....	46
<u>Tableau 4</u> : Profil pharmacologique des antihistaminiques H1, par molécule et selon leur utilisation en clinique.....	54
<u>Tableau 5</u> : Indications thérapeutiques des antihistaminiques H1 (par molécules et spécialités).....	62
<u>Tableau 6</u> : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique des médicaments utilisés par voie intranasale dans le traitement de la rhinite allergique (antihistaminiques H1, cromones et corticoïdes).....	78
<u>Tableau 7</u> : Classification des réactions anaphylactiques aux piqûres d'hyménoptères selon Müller.....	86
<u>Tableau 8</u> : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique des topiques utilisés dans le traitement symptomatique des piqûres d'insectes (antihistaminiques H1 et corticoïdes).....	88
<u>Tableau 9</u> : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique du diménhydrinate, de la métopimazine, de la dompéridone et du métoclopramide.....	91
<u>Tableau 10</u> : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique de la diphenhydramine, du diménhydrinate, de la méclozine et de la scopolamine.....	93
<u>Tableau 11</u> : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique de la doxylamine (associée à la vitamine B6) et du métoclopramide.....	95
<u>Tableau 12</u> : Comparaison des principales caractéristiques utiles en clinique des benzodiazépines et de l'hydroxyzine.....	105
<u>Tableau 13</u> : Principales étiologies et atteintes vestibulaires concernées pour chaque type de vertige.....	108
<u>Tableau 14</u> : Tableau comparatif des profils de la méclozine et de l'acétyl-leucine.....	111
<u>Tableau 15</u> : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique des antitussifs utilisés dans le traitement de la toux sèche.....	118
<u>Tableau 16</u> : Place des antihistaminiques H1 dans la stratégie thérapeutique de leur indication.....	129
<u>Tableau 17</u> : Antihistaminiques H1 administrés <i>per os</i> commercialisés en France pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique/rhinoconjonctivite allergique/urticaire.....	137
<u>Tableau 18</u> : Antihistaminique H1 utilisé par voie intranasale commercialisé en France pour le TTTS de la rhinite allergique.....	139
<u>Tableau 19</u> : Antihistaminiques H1 utilisés en collyres commercialisés en France pour le TTTS de la conjonctivite allergique.....	140
<u>Tableau 20</u> : Antihistaminiques H1 injectables commercialisés en France pour le TTTS de l'urticaire aiguë.....	141
<u>Tableau 21</u> : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement symptomatique du prurit, en particulier piqûres d'insectes.....	143
<u>Tableau 22</u> : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement symptomatique des nausées et vomissements.....	146

<u>Tableau 23</u> : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement de l'insomnie de l'adulte et de l'enfant.....	150
<u>Tableau 24</u> : Antihistaminique H1 commercialisé en France pour le traitement des manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte.....	151
<u>Tableau 25</u> : Antihistaminique H1 commercialisé en France pour le traitement symptomatique de la crise vertigineuse.....	152
<u>Tableau 26</u> : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement symptomatique de la toux sèche/toux non productive.....	154
<u>Tableau 27</u> : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement du rhume, des rhinites, rhinopharyngites et états grippaux.....	158
<u>Tableau 28</u> : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement de fond de la migraine.....	160

## INTRODUCTION

---

L'histamine, amine biogène découverte au début du XX<sup>ème</sup> siècle, est l'une des substances les plus étudiées en biologie. Son rôle majeur dans les réactions allergiques et dans un très grand nombre de fonctions physiologiques de l'organisme, *via* ses quatre récepteurs, H1, H2, H3 et H4, a permis le développement et la commercialisation de médicaments utilisés dans diverses indications thérapeutiques : les antagonistes H2 pour traiter les troubles de la sécrétion acide gastrique et un antagoniste H3 dans le traitement de la narcolepsie. Des études pour l'utilisation des antagonistes H4 dans certaines pathologies inflammatoires sont en cours.

Les antihistaminiques H1 (anti-H1), antagonistes des récepteurs H1, sont les premières molécules à avoir été développées. Ils sont surtout connus pour leur utilisation dans le traitement (TTT) des manifestations allergiques mais leurs indications thérapeutiques sont en réalité beaucoup plus variées. Les plus anciens, dits antihistaminiques H1 de première génération (1<sup>ère</sup> G), sédatifs et atropiniques, sont indiqués pour le traitement symptomatique (TTTS) de la rhinoconjonctivite allergique ou de l'urticaire. Ils sont aussi utilisés dans le traitement du prurit, engendré par des piqûres d'insectes, des nausées et vomissements, de l'insomnie, de l'anxiété, de la crise vertigineuse, du rhume et du syndrome grippal, de la toux sèche ou encore de la migraine. Les antihistaminiques H1 de deuxième génération (2<sup>ème</sup> G), plus récents et dépourvus de propriétés sédatives ou anticholinergiques, sont en revanche exclusivement indiqués dans le traitement des troubles allergiques.

De par cette grande variété d'indications et de molécules mais aussi de formes et spécialités pharmaceutiques, parfois disponibles sans prescription médicale, le pharmacien apparaît comme un acteur essentiel lors de la dispensation des antihistaminiques H1. Très largement utilisés en pratique courante, leurs principales caractéristiques (contre-indications, interactions, effets secondaires) et les conseils associés à leur délivrance doivent être connus pour assurer leur bon usage.

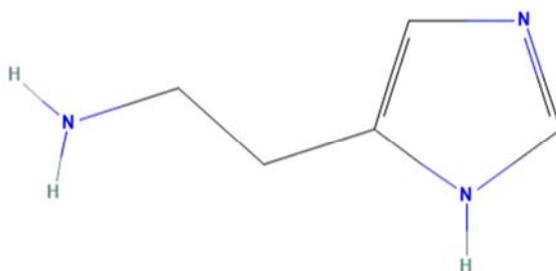
Cette thèse se présente ainsi comme une revue de tous les antihistaminiques H1 actuellement commercialisés en France et de leurs indications. La première partie est un rappel de la physiologie de l'histamine et de ses effets biologiques. La deuxième partie présente les antihistaminiques H1 : classifications, propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, indications, contre-indications, interactions, effets secondaires... Enfin, la dernière partie a pour objectif de situer chaque antihistaminique H1 dans la stratégie thérapeutique de son indication et se veut comme un guide d'aide à la dispensation de ces médicaments.

## 1. L'HISTAMINE ET SES RECEPTEURS

### 1.1 L'histamine : structure, synthèse, catabolisme

#### 1.1.1 Structure chimique

Le nom chimique de l'histamine est [2-(4-imidazolyl)-éthylamine]. Il s'agit d'une diamine hétérocyclique composée d'un cycle imidazole et d'une chaîne éthylamine (**Figure 1**) (1,2).

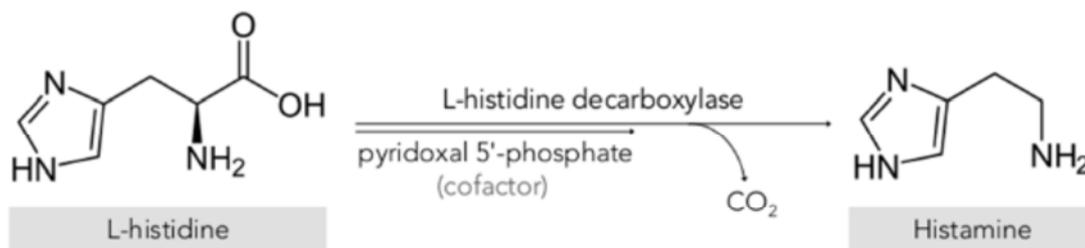


**Figure 1** : Structure chimique de la molécule d'histamine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/774>

#### 1.1.2 Synthèse

L'histamine est naturellement synthétisée à partir d'un acide aminé, la **L-histidine**, par une réaction de décarboxylation, sous l'effet de la L-histidine-décarboxylase. Le cofacteur de cette enzyme est le phosphate de pyridoxal (pyridoxal 5'-phosphate), un dérivé de vitamine B6. Cette réaction de synthèse conduit à la libération d'une molécule de dioxyde de carbone CO<sub>2</sub> (**Figure 2**) (2).



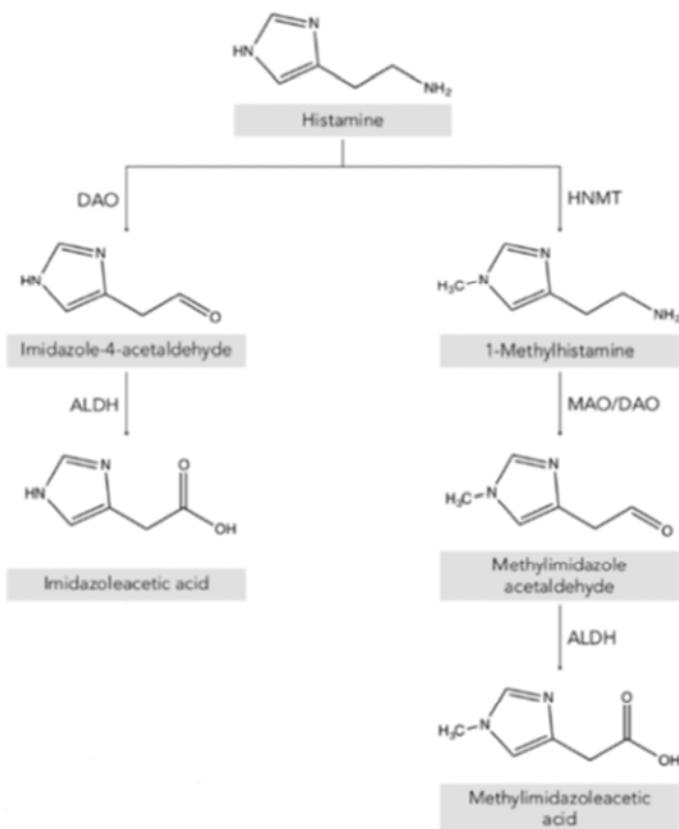
**Figure 2** : Synthèse de l'histamine par décarboxylation de son acide aminé précurseur, la L-histidine (2)

### 1.1.3 Catabolisme

Il existe deux voies de dégradation de l’histamine chez l’Homme : celle qui utilise la voie de la **diamine oxydase (DAO)** et celle qui utilise la voie de l’**histamine N-méthyltransférase (HNMT)** (2).

La DAO, aussi appelée histaminase ou encore protéine de liaison à l’amiloride, catalyse la désamination oxydative du groupement amine primaire de l’histamine. Cette réaction conduit à la formation d’imidazole-4-acétaldéhyde. La voie de dégradation de la DAO conduit *in fine* à la formation d’acide 4-imidazole acétique via l’aldéhyde déshydrogénase (ALDH) (2).

De son côté, l’HNMT catalyse la méthylation du groupement amine secondaire de l’hétérocycle aromatique imidazole. Cette réaction requiert une S-adénosyl méthionine comme co-substrat donneur de groupement méthyle. Cette réaction conduit à la formation de 1-méthylhistamine. Par la suite, cette voie emprunte le même chemin que la voie de la DAO avec la formation d’un acétaldéhyde (méthylimidazole acétaldéhyde), sous l’action de la DAO ou de la monoamine oxydase (MAO), puis la formation d’un acide (acide méthylimidazole acétique) après catalyse par l’ALDH (**Figure 3**) (2).



**Figure 3.** Les deux voies de dégradation de l’histamine : celle utilisant la voie la DAO et celle utilisant la voie de l’HNMT (2)

La DAO est stockée dans des vésicules de la membrane plasmique puis sécrétée. Elle est responsable de la dégradation de l'**histamine extracellulaire**. En revanche, l'HNMT est une protéine cytosolique responsable de l'inactivation et donc de la dégradation de l'**histamine intracellulaire** (2).

Chez les mammifères la DAO est exprimée au niveau de certains tissus spécifiques, principalement l'intestin grêle, le côlon ascendant, le placenta et les reins. L'HNMT est au contraire exprimée dans une grande variété de tissus chez l'Homme, notamment les reins et le foie mais aussi la rate, le côlon, la prostate chez l'homme, les ovaires chez la femme, les cellules de la moelle épinière, la trachée et le tractus respiratoire (2).

Vis-à-vis du substrat, l'HNMT est hautement sélective de l'histamine tandis que la DAO métabolise aussi d'autres amines biogènes (même si elle montre tout de même une préférence pour l'histamine). En revanche, l'affinité des deux enzymes pour l'histamine est quasiment équivalente, avec une constante de Michaelis ( $K_M$ ) légèrement inférieure pour la HNMT par rapport à la DAO ( $K_M$  HNMT = 6-13  $\mu\text{mol/L}$  et  $K_M$  DAO = 20  $\mu\text{mol/L}$ ) (2).

## 1.2 Les sources d'histamine

### 1.2.1 Sources endogènes

#### 1.2.1.1 Cellules sources

Quatre types cellulaires, capables de synthétiser l'histamine, sont considérés comme sources majeures d'histamine au sein de l'organisme. Il s'agit des **mastocytes**, des **polynucléaires basophiles**, des **cellules entérochromaffine-like** de l'estomac et des **neurones histaminergiques** dans le système nerveux central (SNC) (1). L'histamine peut également être synthétisée dans les plaquettes, les lymphocytes, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales, les chondrocytes... (1,3).

Les mastocytes et les polynucléaires basophiles sont les seules cellules capables de stocker l'histamine. En effet, le stockage de l'histamine dans leur cytosol est obtenu par liaison électrostatique de l'histamine à de gros granules de complexes protéine-héparine. Les autres types cellulaires ne possèdent pas suffisamment de ces granules de stockage et l'histamine produite en leur sein est immédiatement libérée après synthèse (4).

### 1.2.1.2 Libération de l'histamine par les mastocytes et les polynucléaires basophiles

Les mastocytes tissulaires, très présents dans les muqueuses digestives et respiratoires ainsi qu'au niveau de la peau, et les polynucléaires basophiles circulants, représentent la première source d'histamine au sein du système immunitaire (1,3,5). Une fois l'histamine synthétisée et stockée dans leurs granules cytoplasmiques, celle-ci est libérée par exocytose après activation de la cellule. L'activation cellulaire peut se faire par une très grande variété de stimuli qui peuvent être d'origine immunitaire ou non (1).

Le principal mécanisme conduisant à la libération d'histamine par les mastocytes et les polynucléaires basophiles est un mécanisme immunologique. Il s'agit de l'**allergie immunoglobulines E (IgE) dépendante**. Elle se décompose en deux grandes phases : une phase de sensibilisation et une phase de déclenchement (5).

Lors de la **phase de sensibilisation (Figure 4)**, premier contact avec l'antigène, l'allergène est reconnu par les cellules dendritiques, cellules sentinelles du système immunitaire, qui stationnent dans les tissus périphériques. Les cellules dendritiques surveillent l'environnement à la recherche de signaux de danger *via* les Pattern Recognition Receptors (PRRs), récepteurs de l'immunité innée qui reconnaissent les Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs), des molécules de l'environnement. La cellule dendritique va internaliser l'allergène puis le découper en petits peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II). Le complexe CMH-peptide va ensuite être exprimé à la surface de la cellule dendritique. C'est ce que l'on appelle l'apprêtement des antigènes exogènes. A partir de là, la cellule dendritique va migrer, *via* la lymphe, dans les ganglions lymphatiques. Dans la zone T des ganglions lymphatiques, elle va présenter les peptides allergéniques, associés au CMH-II, au lymphocyte T CD4 naïf. Une interaction a alors lieu entre le complexe CMH-peptide et le TCR, récepteur de la cellule T (signal 1). Pour activer le lymphocyte T, il faut un signal 2 (ou signal de costimulation), *via* les molécules CD80 et CD86. Enfin, la cellule dendritique libère une cytokine, l'IL-4, qui oriente la différenciation des lymphocytes T CD4 en lymphocytes Th2 (signal 3) (5).

Parallèlement à cela, l'antigène gagne les ganglions lymphatiques directement *via* la lymphe et jusqu'aux macrophages du sinus sous-capsulaire. Ces derniers présentent ensuite l'antigène aux lymphocytes B, *via* le BCR (récepteur du lymphocyte B). Une coopération entre le lymphocyte B et le lymphocyte Th2, tous deux spécifiques du même allergène, est nécessaire pour permettre la commutation de classe. Pour cela, deux signaux sont nécessaires (5).

Le premier est membranaire et correspond à l'interaction CD40 ligand du lymphocyte Th2 avec le CD40 récepteur du lymphocyte B. Le second est soluble et correspond à la sécrétion d'IL-4 par le lymphocyte Th2 qui se fixe sur un récepteur du lymphocyte B. Sous l'influence de ces deux signaux, le lymphocyte B subit une commutation de classe vers la synthèse d'IgE et devient un plasmocyte sécréteur d'IgE. Ces dernières vont rapidement se fixer, *via* leur fragment constant (Fc), au récepteur RFc $\epsilon$ l des mastocytes et des polynucléaires basophiles qui deviennent alors sensibilisés (5).

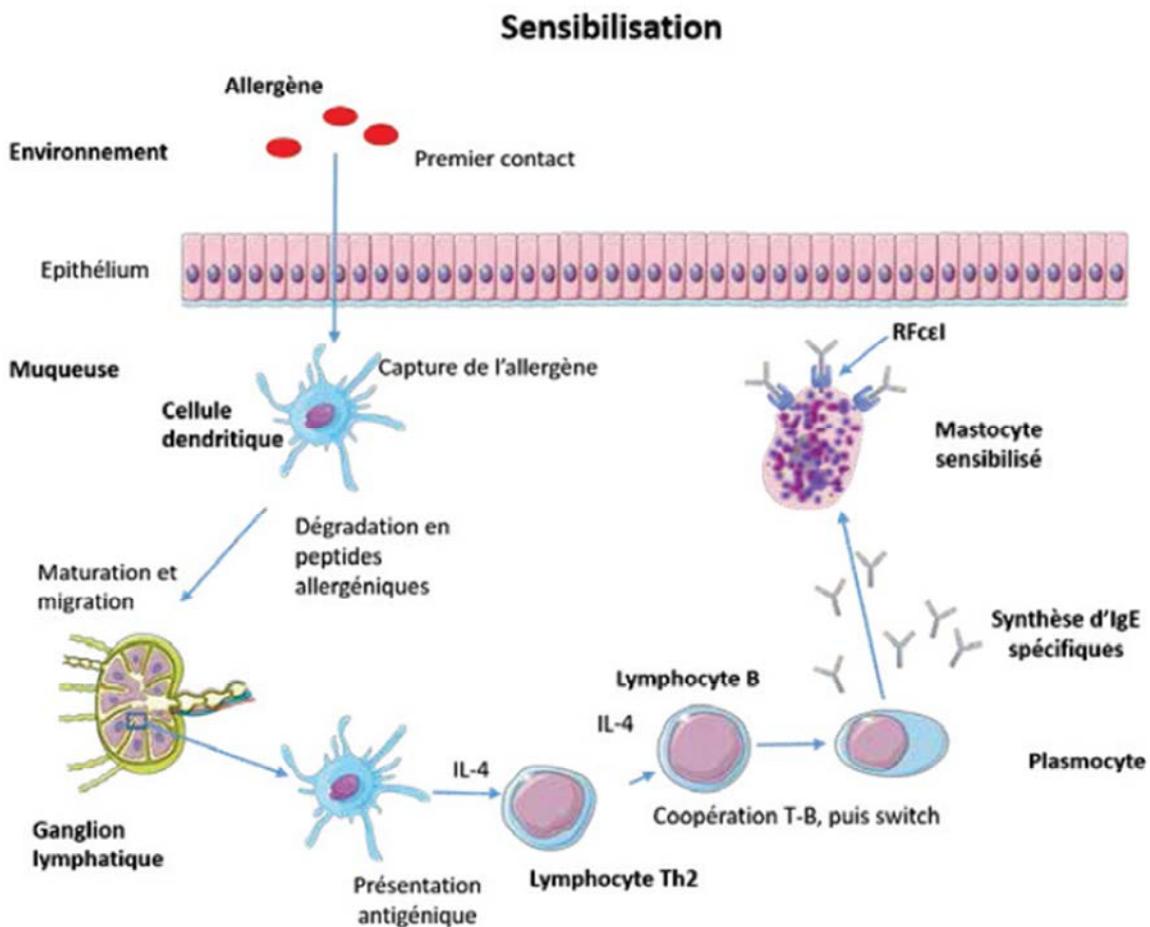


Figure 4 : Mécanismes immunologiques de la phase de sensibilisation de l'allergie IgE dépendante (5)

La **phase de déclenchement (Figure 5)** ou phase de réexposition, correspond aux événements qui se produisent à partir du deuxième contact, et des contacts ultérieurs avec l'allergène. Elle se divise en deux sous-phases : la phase immédiate et la phase tardive (5).

Lors de la **phase immédiate**, l'allergène va être reconnu par les IgE, fixées sur les mastocytes et/ou les polynucléaires basophiles, de manière très rapide. Pour activer la cellule immunitaire, il faut que l'antigène soit multivalent afin qu'il soit reconnu par au moins deux IgE spécifiques, créant un phénomène de pontage et permettant l'induction d'un signal d'activation cellulaire plus intense *via* les 2 RFc $\epsilon$ 1 sous-jacents. Lorsque au moins deux récepteurs sont mis en jeu, le mastocyte ou le polynucléaire basophile est activé et libère le contenu de ses granules par exocytose (5).

Cette dégranulation conduit à la libération de médiateurs préformés dont le plus important est l'**histamine**. On trouve également des facteurs chimiotactiques, dont les cytokines, et la tryptase (pour les mastocytes uniquement). Ces médiateurs sont responsables des premiers symptômes qui surviennent en général 15 à 30 minutes après le contact avec l'allergène. L'activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles entraîne aussi la synthèse de nouveaux médiateurs (médiateurs néoformés) notamment les leucotriènes et les prostaglandines. Ces médiateurs sont libérés environ une heure après le contact avec l'allergène et pendant les quatre premières heures. Ils vont attirer les cellules de l'inflammation sur le site de leur sécrétion. Ce chimiotactisme va conduire à la phase tardive (5).

Six à douze heures après le contact avec l'allergène vient la **phase tardive** de l'hypersensibilité immédiate. Elle se traduit par l'infiltration dans le tissu de cellules pro-inflammatoires dont les polynucléaires neutrophiles, les monocytes/macrophages et surtout les polynucléaires éosinophiles, cellules centrales de la phase tardive. La libération des médiateurs pro-inflammatoires contenus dans leurs granules est toxique pour l'environnement et est responsable de la survenue de lésions tissulaires (5).

A noter également que lors de chaque réexposition à l'allergène, toutes les étapes de la phase sensibilisation se répètent, créant une boucle d'amplification qui majore la sensibilisation (5).

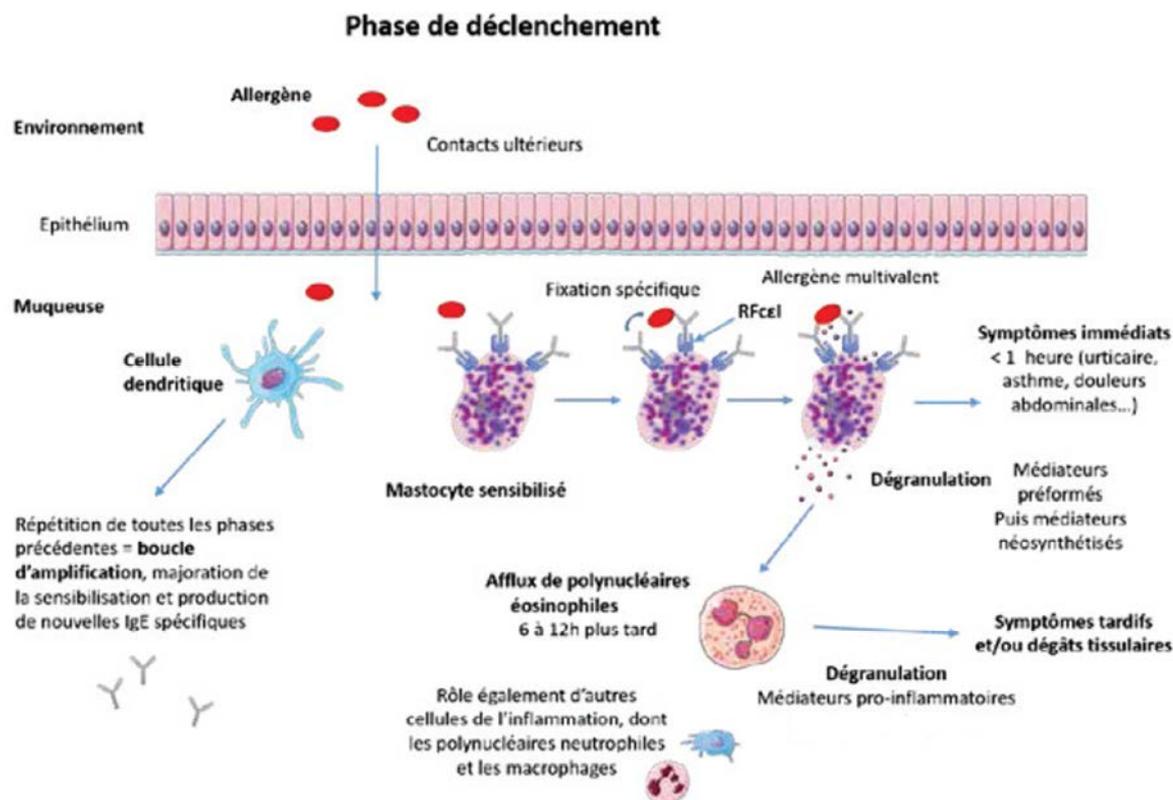


Figure 5 : Mécanismes immunologiques de la phase de déclenchement de l'allergie IgE dépendante (5)

Outre l'allergie IgE dépendante, d'autres phénomènes peuvent aussi conduire à l'exocytose d'histamine par les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Par exemple, il peut s'agir de composés exogènes (médicaments opioïdes, venins), de phénomènes mécaniques ou physiques (la pression, le chaud, le froid, les radiations UV) ou de composés endogènes (l'anaphylatoxine C5a du complément, la substance P) (1,3).

### 1.2.2 Sources exogènes

Les **aliments** constituent la principale source d'histamine exogène. L'origine de l'histamine dans les aliments s'explique par la décarboxylation de la L-histidine *via* la L-histidine-décarboxylase d'origine bactérienne. La présence d'histamine dans les aliments est donc liée aux microorganismes. Ces derniers utilisent cette décarboxylation oxydative comme stratégie de survie dans les environnements acides ou comme source d'énergie métabolique alternative en cas de situations de manque de substrat. Globalement plusieurs bactéries à Gram positif et à Gram négatif sont impliquées dans la détérioration de la nourriture ou dans les réactions de fermentation et sont donc capables de produire de l'histamine (2).

Il s'agit notamment de certaines espèces d'entérobactéries dans les poissons et de lactobacilles dans les fromages, les viandes fermentées, les dérivés végétaux et les boissons fermentées (2).

Ainsi, les aliments qui contiennent de grandes quantités d'histamine sont ceux microbiologiquement « altérés », comme la viande et le poisson, ceux qui peuvent avoir été conservés dans des conditions d'hygiène inappropriées, ou les produits fermentés, comme le fromage. Ces aliments peuvent être responsables d'une intoxication à l'histamine (2).

**L'intoxication à l'histamine** survient en cas d'ingestion de grandes quantités d'histamine (le plus souvent supérieures à 500 mg/kg) et se manifeste de la même manière qu'une réaction allergique plus ou moins grave avec des symptômes cutanés (rash, œdème, rougeur de la peau, urticaire, prurit et inflammation locale), des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées), une hypotension, des palpitations et des symptômes neurologiques comme les maux de tête. D'après une méta-analyse effectuée en 2018, ces intoxications sont dues, dans 98% des cas, à l'ingestion de poissons (thon, hareng, maquereau, bonite à ventre rayé, germon). Les 2% restants sont attribués aux fromages (2,3).

L'entrée de l'histamine d'origine alimentaire dans le corps se fait *via* l'épithélium intestinal. La HNMT et surtout la DAO, présentes dans l'intestin, jouent un rôle protecteur contre l'absorption de cette histamine exogène en l'inactivant et empêchent ainsi son passage dans la circulation systémique (2).

**NB** : L'intoxication à l'histamine est à différencier de l'**intolérance à l'histamine** qui correspond à une réduction des capacités de dégradation de l'histamine dans les intestins causée par un déficit en DAO intestinale. Cette intolérance touche environ 1 à 3% de la population mondiale et se manifeste par un large éventail de symptômes dus à la distribution ubiquitaire des quatre récepteurs à l'histamine dans les différents organes et tissus du corps (*cf* 1.3.2) (2).

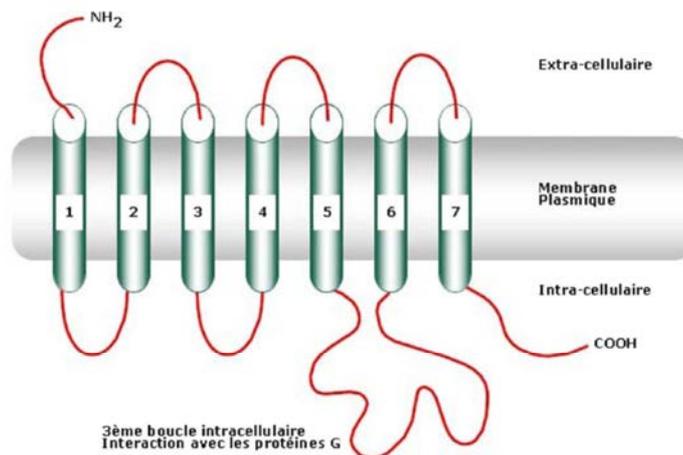
## 1.3 Physiologie de l'histamine

### 1.3.1 Les récepteurs de l'histamine

Une fois libérée, l'histamine orchestre un très grand nombre de processus physiologiques via sa fixation sur quatre types de récepteurs appelés **récepteurs H1, H2, H3 et H4**. Les récepteurs de l'histamine sont tous des **récepteurs couplés à une protéine G (RCPG)** appartenant à la famille des récepteurs de la rhodopsine. Des preuves récentes suggèrent cependant que des récepteurs de l'histamine, encore non identifiés, existeraient sous forme de canaux ioniques. Chez l'Homme, le ligand endogène de ces récepteurs, l'histamine, montre une faible affinité pour les récepteurs H1 et H2 par comparaison avec les récepteurs H3 et H4 (4,6).

#### 1.3.1.1 Les RCPG

Les RCPG sont des récepteurs membranaires constitués d'acides aminés organisés en 7 domaines (ou hélices) transmembranaires, connectés entre eux par trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires. Le domaine NH<sub>2</sub> terminal est localisé côté extracellulaire et le domaine COOH terminal est localisé côté intracellulaire (**Figure 6**) (7).



**Figure 6** : Structure simplifiée d'un RCPG (7)

Les 7 segments transmembranaires forment un cylindre creux qui possède en son centre une cavité permettant la liaison d'un ligand (ligand endogène, médicament...). La fixation d'un ligand entraîne un changement de conformation du récepteur lui permettant d'interagir avec une **protéine G** (7).

Ensuite, cette protéine, à son tour, modulera l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique (protéine effectrice) conduisant à un effet biologique (**Figure 7**) (7).

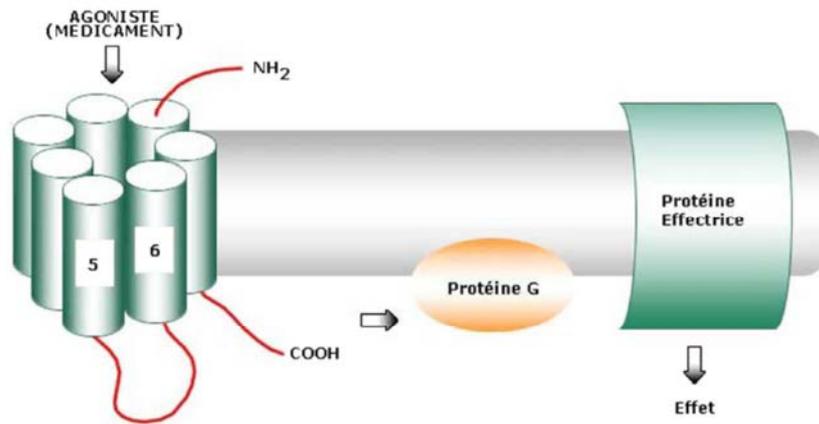


Figure 7 : Fonctionnement général d'un RCPG (7)

On retrouve les protéines G sur la face interne de la membrane plasmique. Elles sont composées de trois sous-unités :  $G\alpha$ ,  $G\beta$  et  $G\gamma$ . Il existe plusieurs types de protéines G qui se différencient entre elles par leur sous-unité  $G\alpha$  essentiellement. A l'état inactif, la protéine G est constituée de ses trois unités avec la sous-unité  $G\alpha$  qui lie le guanosine diphosphate (GDP). La liaison du ligand au récepteur permet le couplage du récepteur à la protéine G et son activation. La sous-unité  $G\alpha$  échange alors le GDP contre un guanosine triphosphate (GTP) par phosphorylation passive. Cette phosphorylation permet la dissociation de la sous-unité  $G\alpha$  liée au GTP des sous-unités  $G\beta$  et  $G\gamma$  qui restent liées entre elles. La sous-unité  $G\alpha$  liée au GTP permet d'activer un effecteur qui peut être, par exemple, une enzyme ou un canal ionique. Ensuite, l'activité GTPasique de la sous-unité  $G\alpha$  va hydrolyser le GTP en GDP en libérant une molécule de phosphate. Pour terminer le cycle, la sous-unité  $G\alpha$  liée au GDP se réassocie alors aux sous-unités  $G\beta$  et  $G\gamma$  (**Figure 8**) (7).

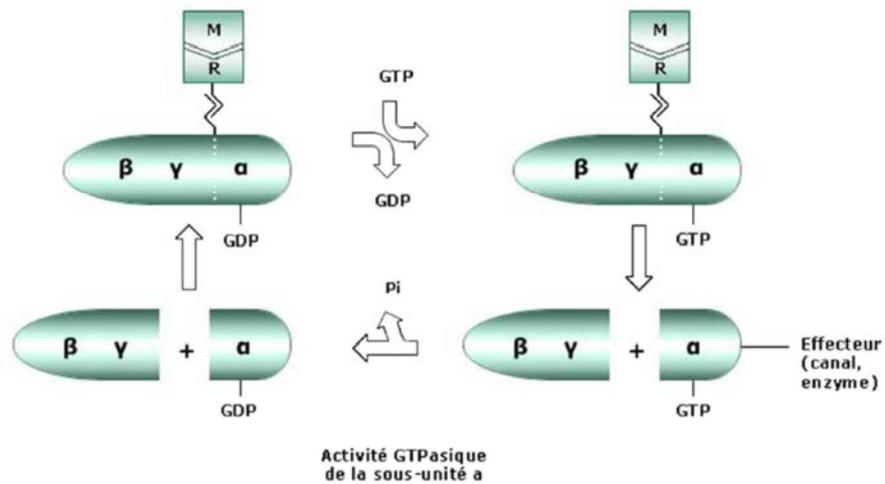


Figure 8 : Fonctionnement général des protéines G (7)

La nature passive du processus d'activation des RCPG explique l'activité constitutive de ces récepteurs, c'est-à-dire leur habilité à s'activer en l'absence d'un ligand. En effet, les RCPG existent en équilibre entre une forme inactive et une forme active. Pour les 4 types de récepteurs à l'histamine, les conformations actives et inactives coexistent en équilibre et leurs agonistes stabilisent la conformation active tandis que leurs antagonistes stabilisent la conformation inactive (**Figure 9**) (4,8).

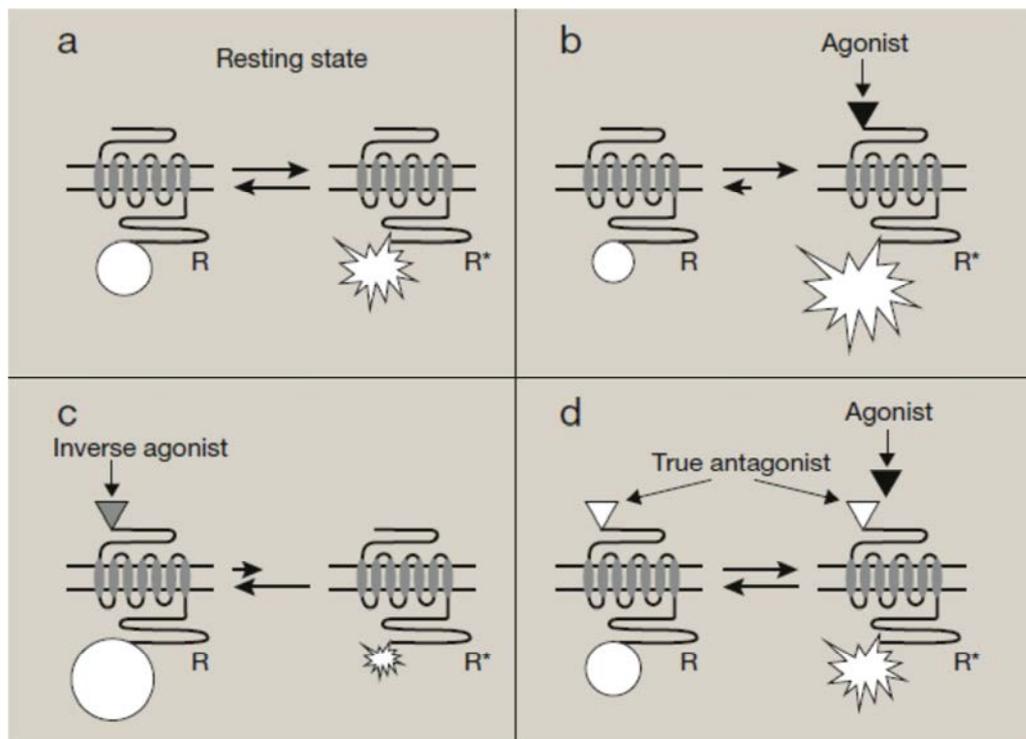


Figure 9 : Les formes actives et inactives des RCPG (4)

Le schéma précédent illustre cet équilibre :

- **a** : à l'état de repos il existe une balance d'équilibre entre les formes inactives (R) et actives (R\*) d'un même RCPG
- **b** : en présence d'un agoniste qui se lie au récepteur sous forme active (R\*) l'équilibre se déplace vers la forme active (R\*)
- **c** : en présence d'un agoniste inverse qui se lie au récepteur sous forme inactive (R) l'équilibre se déplace vers la forme inactive (R)
- **d** : la présence d'un antagoniste vrai qui se lie à la fois sur les formes actives (R\*) et inactives (R) interfère avec la liaison de l'agoniste sur le récepteur mais n'a pas d'effet sur l'équilibre forme active (R\*)/forme inactive (R) du RCPG (4).

Les sous-unités  $G\alpha$  des différents types de protéines G se distinguent entre elles grâce à leur affinité pour différents effecteurs et se différencient ainsi selon l'effet intracellulaire qu'elles engendrent. Les protéines G ne sont également pas associées à un seul récepteur mais peuvent diffuser au sein de la membrane plasmique pour s'associer à différents récepteurs (7).

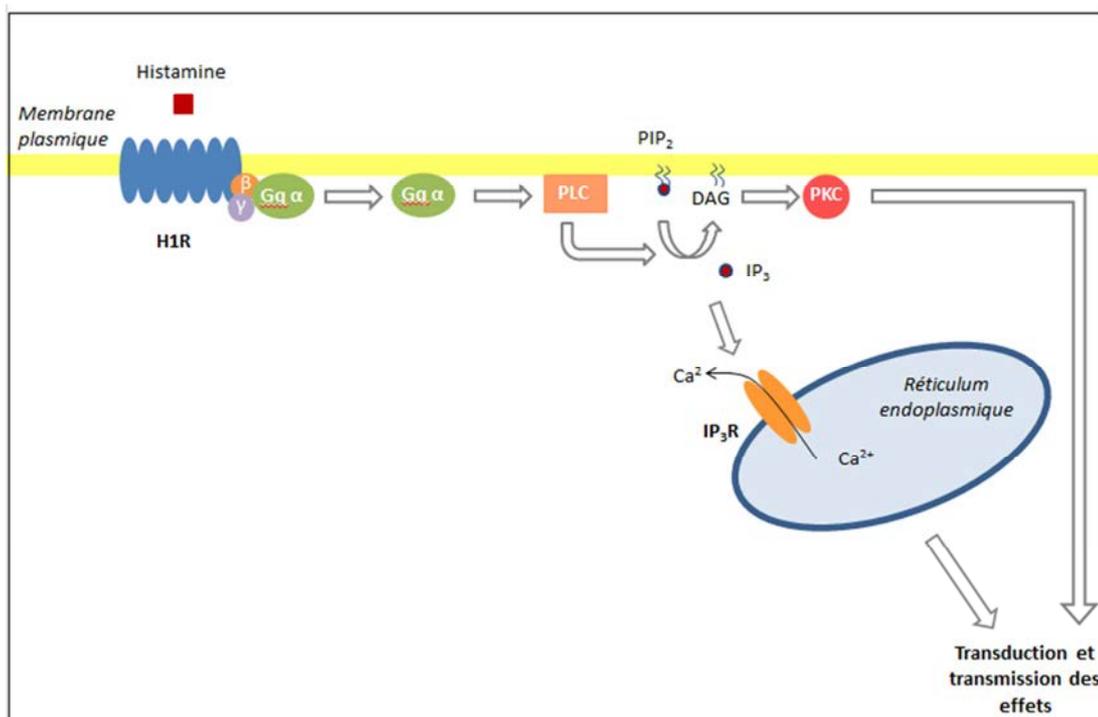
Ainsi, le **récepteur H1** est un récepteur couplé de manière prédominante à la protéine Gq (sous-unité  $\alpha$  de type  $Gq\alpha$ ) laquelle engendre, après activation, une activation de la phospholipase C (effecteur). Cependant le couplage du récepteur H1 à la protéine Gi/o a aussi été décrit, avec activation de la phospholipase A2 (4).

Le récepteur H2 quant à lui est couplé à la protéine Gs qui conduit à une activation de l'adénylate cyclase tandis que les récepteurs H3 et H4, couplés à la protéine Gi, entraînent une inhibition de l'adénylate cyclase (**Tableau 1**) (4,7).

Les effecteurs des protéines G peuvent être soit des canaux ioniques qui sont directement activés par les protéines G, sans l'intermédiaire de seconds messagers, soit des enzymes qui vont permettre la synthèse de seconds messagers. C'est le cas notamment des protéines Gq et Gs/Gi qui ont pour effecteurs des enzymes. Ainsi l'activation de l'adénylate cyclase par la protéine Gs (ou son inhibition par la protéine Gi) conduit à la formation (ou à l'inhibition de la formation) d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui joue le rôle de second messenger. Pour la protéine Gq, c'est l'inositol triphosphate ( $IP_3$ ) et le diacylglycérol (DAG), formés après activation de la phospholipase C, qui jouent le rôle de seconds messagers (*cf* 1.3.1.2) (7).

### 1.3.1.2 Transduction intracellulaire des récepteurs de l'histamine

Après liaison de l'histamine sur le récepteur H1, la sous-unité  $G_{q\alpha}$  de la protéine G va activer la phospholipase C (PLC). Cette dernière hydrolysera le phosphatidylinositol 4,5-biphosphate ( $PIP_2$ ) en diacylglycérol (DAG) et en inositol triphosphate ( $IP_3$ ). Le DAG, ensuite, activera la protéine kinase C (PKC). L' $IP_3$  va quant à lui se fixer sur son récepteur, l'inositol triphosphate sensitive receptor ( $IP_3R$ ), au niveau du réticulum endoplasmique, et stimuler la libération de calcium ( $Ca^{2+}$ ) du stock du réticulum endoplasmique. La mobilisation du calcium intracellulaire et l'activation de la PKC vont ainsi permettre la transduction du signal (**Figures 10 et 12**) (4,9,10).

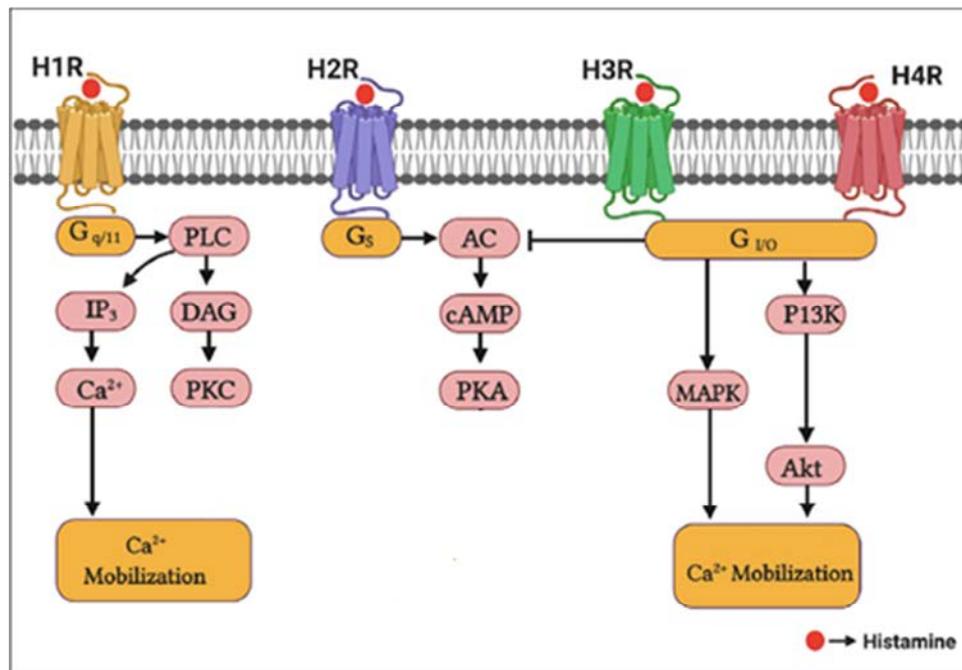


**Figure 10** : Transduction intracellulaire du récepteur H1.

Pour le récepteur H2, couplé majoritairement à la protéine  $G_s$ , la transduction du signal se fait *via* l'activation de l'adénylate cyclase (AC) par la sous-unité  $G_{s\alpha}$ . Cette activation permet la production d'AMPc à partir d'adénosine triphosphate (ATP). L'augmentation des taux d'AMPc va permettre d'activer la protéine kinase A (PKA) (**Figure 11**) (4,10,11).

Les récepteurs H3 et H4, couplés à  $G_i/o$ , agissent sur la même cascade de signalisation que le récepteur H2 mais en l'inhibant. Ils sont aussi capables d'activer la voie de signalisation des mitogen-activated protein kinases (MAPK) (4,10).

Leurs voies de signalisation intracellulaires conduisent également à l'activation de la protéine kinase B (PKB), connue aussi sous le nom d'Akt, via la voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Ces deux voies conduisent à la mobilisation du calcium intracellulaire. (**Figure 11**) (4,10).



**Figure 11** : Cascades de signalisation intracellulaire simplifiées après activation des récepteurs à l'histamine (10)

*In fine*, les voies de signalisation intracellulaires des 4 récepteurs à l'histamine conduisent à la phosphorylation de protéines. Ces protéines phosphorylées permettent la transcription de facteurs de transcription nucléaires spécifiques. Une fois synthétisés, ces facteurs de transcription modulent l'expression de gènes et induisent ainsi l'expression des effets biologiques de l'histamine (**Figure 12**) (8).

Par exemple, la transduction intracellulaire du récepteur H1 agit sur le nuclear factor-kappa B (NF-κB), impliqué dans la réponse immunitaire. La régulation positive de ce facteur de transcription conduit à l'expression de cytokines pro-inflammatoires (TNFα, interleukines Il-6 et IL-8), de molécules d'adhésion ou de facteurs chimiotactiques (**Figure 12**) (cf 1.3.2.1) (4,12).

C'est également la mobilisation du Ca<sup>2+</sup> qui déclenche la contraction des muscles lisses (cf 1.3.2.2 et 1.3.2.3) (10).

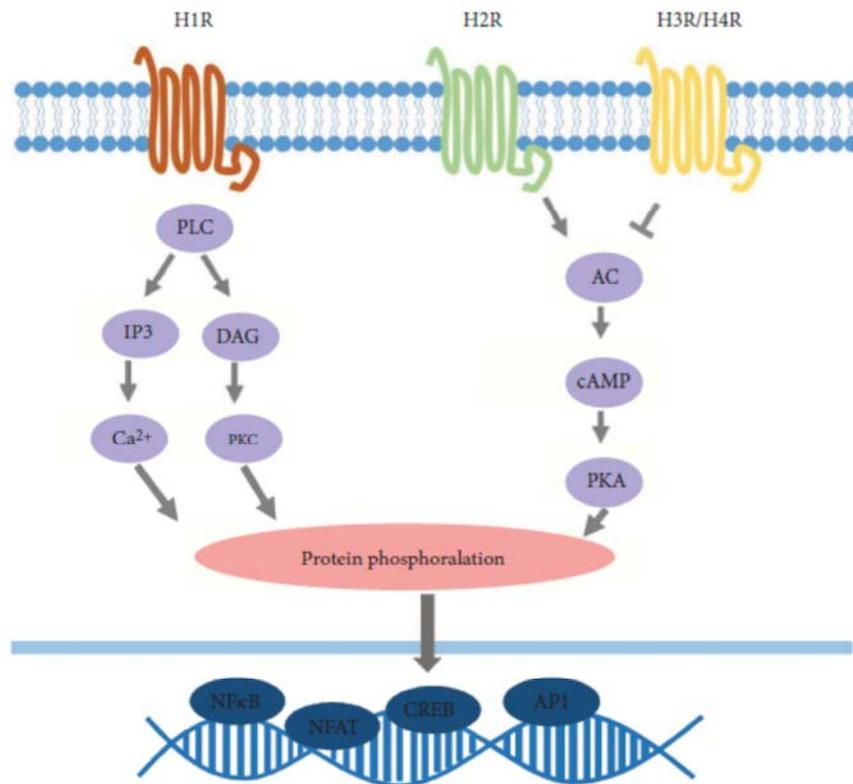


Figure 12 : Point de convergence des signalisations intracellulaires des récepteurs à l’histamine (8)

**NB** : C’est la signalisation du récepteur H1 *via* la protéine Gi/o, bien que secondaire, qui est responsable de la production de monoxyde d’azote (NO) au niveau de l’endothélium vasculaire (*cf* 1.3.2.1) et de la modulation de l’activité synaptique des neurones du noyau supraoptique (4).

Pour le récepteur H2, la PKA va activer la C- adénosine monophosphate response element-binding protein (CREB), un autre facteur de transcription impliqué dans les effets biologiques de l’histamine (**Figure 12**) (8,10).

Enfin, l’histamine active de nombreux autres facteurs de transcription *via* les signalisations intracellulaires de ses récepteurs (nuclear factor of activated T-cells (NFAT), activator protein 1 (AP-1)...), responsables de ses effets biologiques (8).

### 1.3.1.3 Localisation des récepteurs de l'histamine

H1, H2, H3 et H4 sont exprimés à la surface membranaire de nombreuses cellules de l'organisme mais tous ne sont pas retrouvés sur les mêmes types cellulaires (3).

Les récepteurs H1 ont une distribution ubiquitaire puisqu'on les retrouve au niveau des cellules nerveuses (centrales et périphériques), des cellules musculaires lisses (bronchiques, vasculaires et intestinales), des cellules endothéliales, des hépatocytes et des cellules immunitaires (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes B et T) (3,4,13).

Les récepteurs H2 sont aussi distribués ubiquitairement dans l'organisme mais ils sont surtout exprimés dans les cellules pariétales de l'estomac, au niveau du cœur, de l'utérus, des muscles lisses vasculaires, des cellules nerveuses et des mastocytes (3,4,13).

Les récepteurs H3 ont une distribution beaucoup plus restreinte et sont essentiellement retrouvés dans le cerveau, les nerfs sensitifs périphériques et dans les cellules immunitaires (polynucléaires éosinophiles, cellules dendritiques, monocytes) (3,4,13).

Enfin, les récepteurs H4 sont fortement exprimés dans la moelle osseuse et les cellules hématopoïétiques. Ils sont aussi exprimés, de manière plus modérée, dans l'intestin, la rate et le thymus et le système nerveux (**Tableau 1**) (3,4,13).

Récepteur	H1	H2	H3	H4
<b>Localisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muscles lisses (bronches, intestins, vaisseaux sanguins)</li> <li>• Cellules nerveuses centrales et périphériques</li> <li>• Cellules endothéliales</li> <li>• Cellules immunitaires : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes T et B</li> <li>• Hépatocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules pariétales de l'estomac</li> <li>• Cœur</li> <li>• Muscles lisses vasculaires</li> <li>• Utérus</li> <li>• Cellules nerveuses</li> <li>• Mastocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerveau</li> <li>• Nerfs sensitifs périphériques</li> <li>• Eosinophiles</li> <li>• Cellules dendritiques</li> <li>• Monocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moelle osseuse</li> <li>• Cellules hématopoïétiques</li> <li>• Intestin</li> <li>• Rate</li> <li>• Thymus</li> </ul>
<b>Principale protéine G couplée</b>	Gq/11	Gs	Protéine Gi/o	Protéine Gi/o
<b>Seconds messagers</b>	Augmentation IP <sub>3</sub> et DAG	Augmentation AMPc	Diminution AMPc	Diminution AMPc

Tableau 1 : Les différents récepteurs à l'histamine et leurs principales caractéristiques (3,4,13)

Cette localisation spécifique des différents récepteurs à l'histamine est directement liée aux effets biologiques engendrés par leur activation (*cf* 1.3.2).

### 1.3.2 Effets biologiques de l'histamine

#### 1.3.2.1 Système immunitaire

Les effets de l'histamine sur le système immunitaire sont nombreux et complexes. Ils sont médiés essentiellement par les récepteurs H1 et H4 même si les 4 récepteurs sont impliqués.

Le récepteur H1 joue un rôle essentiel dans les **réactions allergiques** et l'**inflammation**. En effet, *via* les récepteurs H1, l'histamine est impliquée dans le recrutement des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles (effet chimiotactique) au niveau du site de l'inflammation, en induisant l'expression de molécules d'adhésion, comme par exemple, VCAM-1 et la P-sélectine par les cellules endothéliales (6,8).

Son activation conduit également à la synthèse de nombreux facteurs impliqués dans la réaction inflammatoire comme l'acide arachidonique, les prostacyclines, les thromboxanes, l'activation du facteur plaquettaire ou la synthèse de NO (8,10). En effet, la transduction du signal du récepteur H1 est notamment responsable de l'activation de la phospholipase A2. Cette dernière déclenche la synthèse de l'acide arachidonique et active l'oxyde nitrique synthase. La production de NO par l'endothélium vasculaire entraîne une vasodilatation (*cf* 1.3.1.2) (4).

Toujours *via* les récepteurs H1, l'histamine permet également d'augmenter les capacités fonctionnelles des cellules présentatrices de l'antigène, l'activation des lymphocytes Th1 et le recrutement des Th2 au niveau du site de l'allergie (8,10).

Les récepteurs H4 jouent un rôle dans le chimiotactisme des cellules immunitaires notamment les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes. Ils contrôlent aussi la sécrétion de cytokines par les cellules dendritiques et les lymphocytes T. Ils sont également impliqués dans la différenciation Th1/Th2, la libération de cytokines comme l'IL-6, IL-8, le TNF ou encore le recrutement des lymphocytes T régulateurs (8,10). Le récepteur H4 est impliqué dans les réponses pro-inflammatoires, la différenciation des lymphocytes T et l'activation des cellules dendritiques (10).

Même si leurs fonctions sont moins connues que pour les récepteurs H1 et H4, les récepteurs H2 et H3 sont aussi impliqués dans les réponses immunitaires (8).

Parmi les rôles du récepteur H2, on peut citer l'augmentation de la production d'IL-10 et de l'immunité humorale, la diminution de l'immunité cellulaire, le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. A noter également que l'activation du récepteur H1 joue un rôle important dans les réponses Th1 tandis que le récepteur Th2 régule plutôt les réponses Th2 médiées (8).

Les récepteurs H3, quant à eux, sont impliqués dans l'inflammation, notamment dans le contrôle de l'**inflammation neurogène** (neuro-inflammation) (8).

Enfin, au-delà de ses propriétés inflammatoires directes, l'histamine exerce également des **fonctions immunomodulatrices** et régulatrices du système immunitaires essentiellement *via* le récepteur H4 (1,6,10).

### 1.3.2.2 Système digestif

Au niveau des cellules pariétales de l'**estomac** les effets de l'histamine s'exercent uniquement *via* les récepteurs H2 et entraînent une augmentation de la sécrétion acide gastrique (4,6). Par son interaction avec les récepteurs H1, l'histamine augmente également les **sécrétions salivaires** et **pancréatiques** (3,6).

L'histamine agit également au niveau des **muscles lisses intestinaux**, *via* les récepteurs H1, et conduit à une contraction de ces muscles ce qui se traduit par une augmentation de la motilité intestinale (3).

### 1.3.2.3 Système broncho-pulmonaire

Comme pour les muscles lisses intestinaux, l'histamine agit sur les **muscles lisses bronchiques**, sur lesquels elle exerce une forte action bronchoconstrictrice *via* les récepteurs H1(3,6).

En associations avec d'autres médiateurs, l'histamine exerce également des **effets inflammatoires** au niveau de l'arbre trachéobronchique. En effet, elle augmente notamment la perméabilité de l'épithélium des voies aériennes, ce qui facilite la pénétration des allergènes, ainsi que celle des micro-vaisseaux pulmonaires entraînant une extravasation plasmatique (6).

#### 1.3.2.4 Système cardiovasculaire

Dans les tissus du cœur et des vaisseaux sanguins on retrouve à la fois les récepteurs H1 et H2 qui servent à transduire les effets de l'histamine sur le système cardiovasculaire. Nous pouvons observer deux types d'action de l'histamine sur le système **circulatoire** :

Dans les artérioles, responsables des résistances périphériques, elle diminue le tonus de résistance (vasodilatation) et augmente le flux sanguin aux tissus. Cette vasodilatation est responsable d'un **érythème** de la peau mais fait aussi de l'histamine un puissant **hypotenseur**. Cet effet est notamment observé dans les signes cliniques d'un choc anaphylactique (6,14).

L'histamine exerce des effets stimulants sur les veinules et les capillaires, responsables des échanges liquidiens entre le compartiment sanguin et les tissus. Elle altère l'intégrité du filtre capillaire en stimulant la contraction des cellules endothéliales des capillaires. De même, elle stimule la contraction des veinules (vasoconstriction) afin d'augmenter la pression intracapillaire. Ces effets sont responsables d'une augmentation de la perméabilité des capillaires et donc d'un **œdème** (6,14).

Les effets vasculaires de l'histamine sont médiés à la fois par les récepteurs H1 et H2. Cependant les récepteurs H1 sembleraient plus impliqués dans les effets de l'histamine sur la perméabilité vasculaire tandis que les deux types de récepteurs sont impliqués dans les effets hypotenseurs (6).

Dans les tissus du **cœur** on retrouve majoritairement les récepteurs H2. La fixation de l'histamine sur ces récepteurs entraîne une augmentation de la fréquence et de la force des contractions cardiaques (effets chronotrope et inotrope positifs). Les récepteurs H1 cardiaques conduisent, quant à eux, à une diminution de la conduction cardiaque (effet dromotrope négatif) et engendrent aussi un effet inotrope positif (3,10,15).

### 1.3.2.5 Système nerveux

L'histamine joue le rôle de neurotransmetteur au sein du système nerveux central et périphérique.

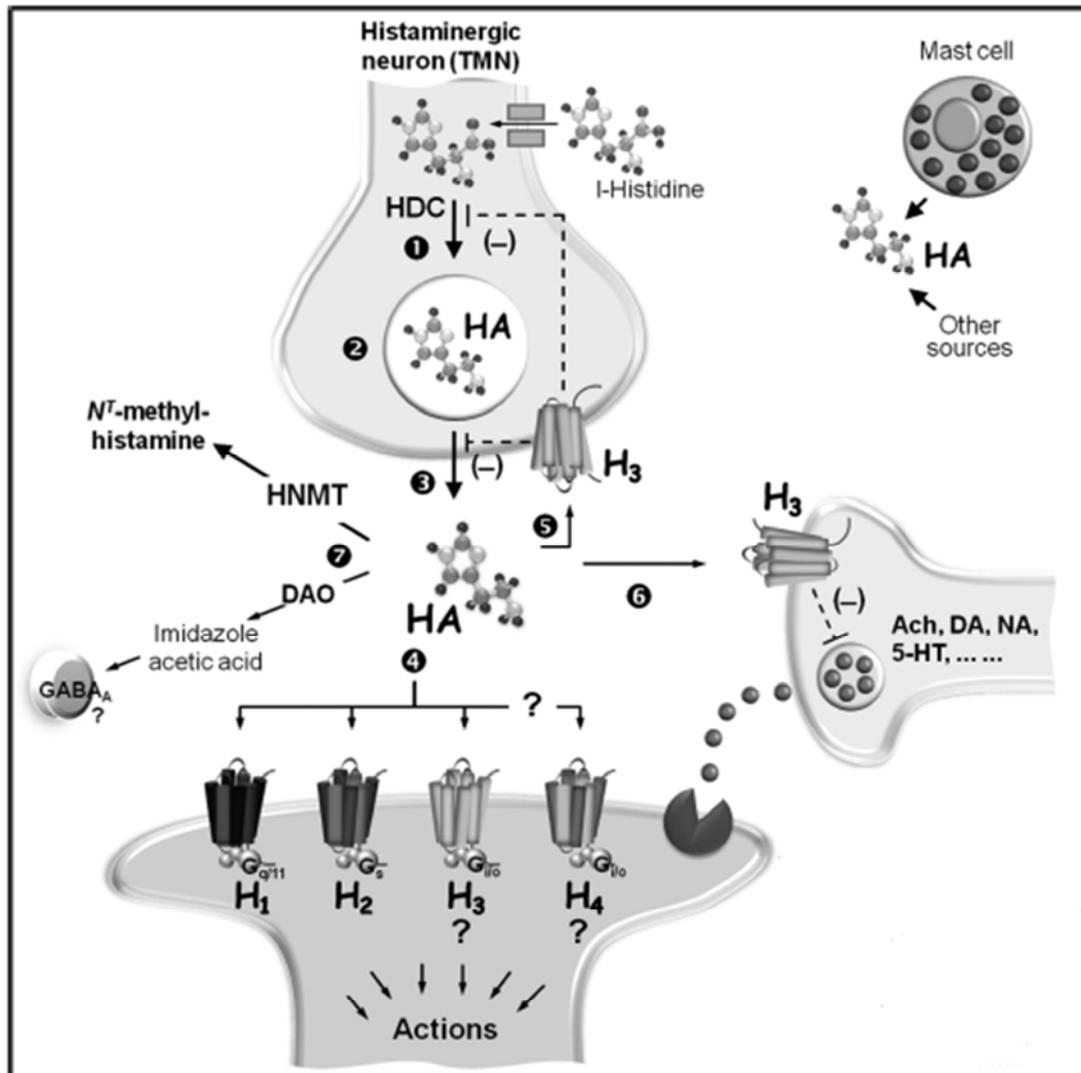


Figure 13 : Synapse histaminergique au niveau du SNC (11)

L'histamine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Par conséquent, elle est synthétisée directement dans le cerveau, dans les **neurones histaminergiques** du noyau tubéromamillaire de l'hypothalamus postérieur. Ces neurones histaminergiques se projettent sur toutes les aires cérébrales majeures grâce à leurs axones. Après sa synthèse (*cf 1.1.2*), l'histamine est conservée dans des vésicules sécrétoires avant d'être immédiatement libérée dans la fente synaptique par exocytose (**Figure 13**) (11,16).

L'histamine libérée va pouvoir activer ses 4 récepteurs et exercer une grande variété d'effets biologiques. En effet, dans un réseau d'interaction avec d'autres systèmes de transmission, l'histamine cérébrale est impliquée dans l'homéostasie de base et dans les fonctions cérébrales supérieures incluant la régulation du cycle veille/sommeil, les rythmes circadiens et alimentaires, la température corporelle, l'apprentissage et la mémoire (11).

L'**état d'éveil** est ainsi maintenu par l'activation continue des systèmes aminergiques, dont le système histaminergique (*via* le récepteur H1), mais aussi les systèmes dopaminergiques, noradrénergiques et cholinergiques (3,8). En se fixant sur les récepteurs H1 postsynaptiques, l'histamine diminue la **prise alimentaire**, augmente la **vigilance et l'attention** et est impliquée dans la survenue des **nausées et vomissements** (N et V) et des **migraines** (3,11,17).

La stimulation des récepteurs H2 postsynaptiques par l'histamine est reliée à une amélioration de la **mémoire de travail** (11). *Via* les récepteurs H1 et H2, l'histamine augmente la libération de l'hormone antidiurétique (ADH) et entraîne une **hypothermie** (18). L'histamine joue également un rôle dans la **douleur** mais exerce des effets opposés entre le SNC et le SNP. En effet, elle entraîne des effets nociceptifs au niveau du SNP alors qu'elle est responsable d'effets antinociceptifs au niveau du SNC (*via* les récepteurs H1 et H2) (9,18). Contrairement à ses effets sur le système cardiovasculaire (*cf* 1.3.2.4), l'histamine centrale entraîne une **hypertension artérielle** et une **bradycardie** (6).

La fixation sur les récepteurs H3 postsynaptiques, et possiblement H4, conduit à des effets encore mal définis même s'il est admis que les récepteurs H3 jouent un rôle dans la cognition (1,11).

La stimulation des récepteurs H3 présynaptiques (autorécepteurs) inhibe la synthèse d'histamine et/ou sa libération au niveau du neurone histaminergique (rétrocontrôle négatif). De plus, la fixation de l'histamine sur les récepteurs H3 présynaptiques des neurones non histaminergiques inhibe la libération de neurotransmetteurs tels l'acétylcholine, la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine (5-HT) et d'autres (11).

**NB**: L'histamine est inactivée dans la fente synaptique de manière prédominante par méthylation *via* l'HNMT. Il ne faut cependant pas exclure la voie de la DAO utilisée comme une voie de récupération pour produire de l'acide imidazole acétique, un agoniste au récepteur GABA<sub>A</sub>. En plus des neurones histaminergiques, les mastocytes hypothalamiques et d'autres composants non neuronaux, constitueraient une source additionnelle d'histamine cérébrale (**Figure 13**) (11).

L'histamine est libérée au sein du SNP en réponse à des dommages et des lésions tissulaires et interagit avec les mécanismes impliqués dans le prurit et la douleur. Ainsi, au niveau des terminaisons sensorielles des nerfs périphériques, la liaison de l'histamine sur le récepteur H1 déclenche prurit et/ou douleur. De faibles concentrations d'histamine agissent sur les neurones sensoriels en produisant un **prurit** qui se transforme en douleur à fortes concentrations en histamine (3,9). De même, la stimulation par l'histamine des terminaisons sensibles nasales ou cutanées entraîne des **éternuements** et un prurit (récepteur H1) (6).

#### 1.3.2.6 Autres effets

En activant le récepteur H1, l'histamine augmente la **sécrétion lacrymale** et **médullosurrénalienne**. De même, au niveau de la **muqueuse nasale**, l'histamine augmente les sécrétions nasales et entraîne une vasodilatation des vaisseaux sanguins (congestion nasale), *via* le récepteur H1 (3,6,17). Cet effet sécrétoire nasal s'explique aussi par l'interaction avec le récepteur H3. En effet, l'activation de ce récepteur par l'histamine inhibe la libération de noradrénaline au niveau des nerfs présynaptiques (*cf* 1.3.2.5) ce qui se traduit notamment par une augmentation des sécrétions nasales (par inhibition du système nerveux sympathique) (10). L'histamine joue également un rôle et dans l'hématopoïèse au niveau de la moelle osseuse et dans la différenciation cellulaire (4).

### 1.3.2.7 Synthèse des effets biologiques

Les principaux effets biologiques de l'histamine sont résumés dans le tableau suivant :

Tissus/Organes/Cellules		Récepteurs impliqués	Effets biologiques	
Système immunitaire		H1	Réaction inflammatoire, allergie	
		H2	Inflammation	
		H3	Neuro-inflammation	
		H4	Immunomodulation, inflammation	
SNC		H1	Veille, suppression de la prise alimentaire, nausées et vomissements, stimulation de la vigilance et de l'attention	
		H2	Amélioration de la mémoire de travail	
		H1 et H2	Hyperthermie, libération ADH, antinociception	
		H3	Cognition	
SNP (fibres sensibles périphériques)		H1	Prurit/Douleur	
Système cardiovasculaire	Artérioles	H1 et H2	Vasodilatation et augmentation du flux sanguin aux tissus → érythème, hypotension	
	Capillaires (cellules endothéliales)		Vasoconstriction → augmentation de la pression intracapillaire	Augmentation de la perméabilité capillaire → œdème
	Veinules			
	Cœur	H1	Effet dromotrope négatif et inotrope positif	
		H2	Effets chronotrope et inotrope positifs	
Muscles lisses	Intestinaux	H1	Contraction/Augmentation de la motilité intestinale	
	Bronchiques		Bronchoconstriction	
Système digestif	Estomac (cellules pariétales)	H2	Augmentation de la sécrétion acide	
	Pancréas	H1	Augmentation de la sécrétion	
	Salive			
Glande lacrymale				
Glande médullosurrénalienne				
Muqueuse nasale		H1	Congestion nasale, éternuements, prurit	
		H1 et H3 présynaptiques	Augmentation de la sécrétion de mucus	

Tableau 2 : Principaux effets biologiques de l'histamine

Ainsi, les effets de l’histamine sur les différents tissus de l’organisme sont extrêmement variés et complexes. Cependant, 4 principaux rôles se détachent : un rôle dans l’**inflammation** et les **réactions allergiques**, un rôle dans la **sécrétion acide gastrique**, un rôle en tant que **neurotransmetteur** au niveau du SNC et du SNP et un rôle dans les **réponses immunes** (Figure 14) (1).

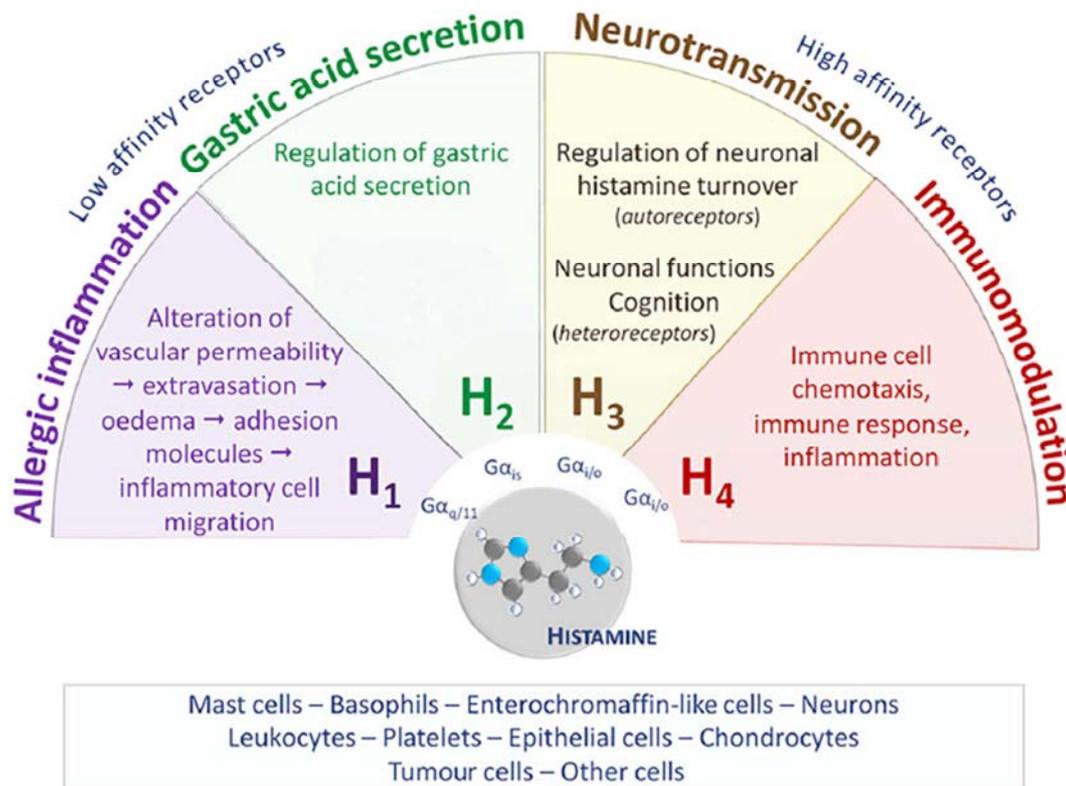


Figure 14 : Panorama des principales fonctions des récepteurs de l’histamine (1)

Dans le rectangle du bas sont indiquées les cellules productrices d’histamine. Les principaux effets biologiques de l’histamine *via* ses quatre types de RCPG sont ensuite présentés sur le demi-cercle à savoir un rôle dans :

- L’**allergie et l’inflammation** pour le récepteur H<sub>1</sub> couplé à la protéine G<sub>q/11</sub> (même s’il ne faut pas exclure son rôle essentiel au niveau du SNC) ;
- La **sécrétion acide gastrique** pour le récepteur H<sub>2</sub>, couplé à la protéine G<sub>s</sub> (sans oublier son rôle au niveau du système cardiovasculaire)
- La **neurotransmission** et l’**immunomodulation** respectivement pour les récepteurs H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub> couplés à la protéine G<sub>i</sub> (1).

Cet éventail d'effets physiologiques a permis le développement et la commercialisation de médicaments antagonistes ciblant les récepteurs de l'histamine : les **antihistaminiques**.

Ainsi les antagonistes H2 sont utilisés pour le traitement de troubles gastro-intestinaux comme le reflux gastro-œsophagien et l'ulcère gastroduodéal. Un nouveau médicament, le pitolisant (Wakix®), a été récemment commercialisé comme le premier ciblant le récepteur H3 pour le traitement de la narcolepsie. Des antagonistes H4 sont en cours d'évaluation clinique pour leur potentielle utilisation dans les maladies inflammatoires, comme l'asthme.

Enfin et surtout, les antagonistes H1, premiers antihistaminiques à avoir été développés, permettent le traitement d'une très grande variété de pathologies et constituent l'objet de cette thèse (1,4).

## 2. LES ANTIHISTAMINIQUES H1

### 2.1 Histoire de la découverte des antihistaminiques H1

#### Années 1900-1950

Ces années sont marquées par la découverte de l'histamine et l'émergence des premiers antihistaminiques pour le traitement des troubles allergiques (1).

L'histamine est synthétisée chimiquement pour la première fois en 1907 par Windaus et Vogt. En 1910, elle est produite par des bactéries de putréfaction à partir de l'histidine (Dale et Laidlaw, 1910) avant d'être isolée à partir d'extraits d'ergot de seigle (Ackermann, 1910). A cette époque, elle est encore identifiée par son chimique  $\beta$ -imidazoléthylamine (1).

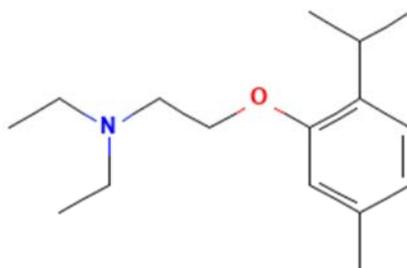
Cependant, c'est au neuroscientifique **Henry Hallet DALE** (avec George Barger et Patrick Laidlaw), en 1910, dans les laboratoires Wellcome, à Londres, à qui l'on doit la découverte de son importance physiologique. Grâce à leurs études sur des animaux, ils ont notamment démontré la capacité de l'histamine à mimer les symptômes d'une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique, appelée anaphylaxie (1).

En 1918, le nom histamine est adopté afin de dénoter sa dérivation de l'histidine mais aussi en référence au mot « *histos* », du grec ancien, qui signifie « tissu » en raison de sa présence ubiquitaire dans les tissus animaux (1).

Même si le récepteur H1 n'a été identifié qu'au milieu des années 60, la découverte de composés antihistaminiques ciblant un récepteur encore indéterminé, marque l'évolution de la pharmacologie de l'histamine dans les années 30 (1).

En effet, en 1933, les recherches du médecin Daniel Bovet, à l'institut Pasteur de Paris, afin de trouver des antagonistes bloquant les actions de l'histamine dans l'anaphylaxie (en utilisant la banque de composés du chimiste et pharmacologue Ernest Fourneau), ainsi que son travail sur la pharmacologie des antagonistes cholinergiques, ont ouvert la voie à la synthèse et au test de molécules pharmacologiquement actives (1).

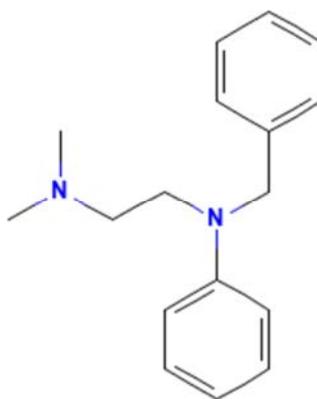
La première substance découverte comme possédant des propriétés antihistaminiques est la molécule **929 F** (2-isopropyl-5-méthyl phénoxyéthyl diéthylamine) qui protégeait les cochons d'Inde de réactions anaphylactiques (Bovet et Fourneau, 1933 et Staub et Bovet 1937) (1).



**Figure 15** : Structure chimique du 929 F  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/94942#section=2D-Structure>

La toxicité de cette molécule a empêché son utilisation chez l'Homme mais a néanmoins permis de confirmer l'existence de substances ayant une activité d'antagonistes histaminergiques (1).

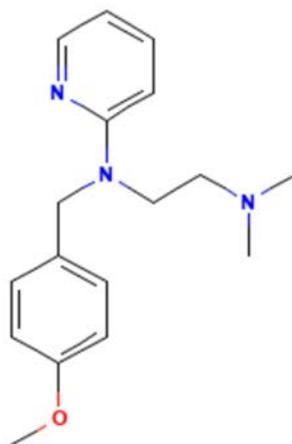
Ces découvertes ont ensuite permis le développement de la **phenbenzamine**, brevetée par Rhône-Poulenc en France, et commercialisée sous le nom d'Antergan® (Bovet, 1942) (1).



**Figure 16** : Structure chimique de la phenbenzamine  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13751#section=2D-Structure>

La phenbenzamine est le premier antihistaminique à avoir été testé sur l'Homme en 1942 pour le soulagement des symptômes des manifestations allergiques (1).

Puis, une autre molécule, la **mépyramine** (ou pyrilamine) est commercialisée en France sous le nom de Néo-Antergan® (Bovet, 1944) (1).



**Figure 17** : Structure chimique de la mépyramine  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4992#section=2D-Structure>

En parallèle, la **diphénhydramine** est développée par George Rieveschl aux Etats-Unis et commercialisée pour la première fois en 1946. Le **diménhydrinate**, un sel de la diphénhydramine, est développé en 1947 (**Annexe 1**). Ces deux molécules sont actuellement toujours utilisées pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements liées au mal des transports (*cf* 2.4.3).

Durant cette période, de nombreuses molécules sont développées pour le traitement de pathologies telles que la rhinite allergique, la conjonctivite allergique ou l'urticaire. Parmi ces substances on retrouve, par exemple (liste non exhaustive), la **prométhazine**, la **doxylamine** (European Union Reference Date (EURD) 1948, Food and Drug Administration (FDA) 1948), la **chlorphéniramine** (FDA 1950, EURD 1954) ou l'**hydroxyzine** (FDA 1956) (**Annexe 1**). Ces molécules font partie des antihistaminiques dits de **première génération** (*cf* 2.2). Un grand nombre de ces anciens antihistaminiques H1 sont actuellement toujours commercialisés en France et dans de nombreux autres pays (1).

Les effets secondaires des antihistaminiques de première génération ont été identifiés rapidement après leur utilisation en clinique, dans les années 40. Le principal effet indésirable ressenti était la sédation. Les antihistaminiques H1 de première génération ont donc été nommés antihistaminiques H1 « **sédatifs** ». Les autres effets observés étaient des vertiges, de la fatigue, des maux de tête, des troubles cognitifs, une sécheresse buccale et des troubles gastro-intestinaux. Ces effets survenaient avec un degré d'incidence et de sévérité variable selon les patients (1).

## Années 1950-1970

Ces années sont caractérisées par la découverte des mastocytes (Riley and West, 1952) et des polynucléaires basophiles comme cellules sources d'histamine et par l'identification du récepteur H1 (Ash and Schild, 1966) (1).

## Années 1970-2000

C'est au cours de ces années qu'ont été développés les antagonistes H1 de deuxième génération. En effet, l'efficacité des molécules de première génération dans le traitement des troubles allergiques a stimulé la recherche de nouveaux composés ayant moins d'effets secondaires. Des changements structuraux dans les antihistaminiques déjà existants ont conduit à l'émergence des antihistaminiques dits de **deuxième génération** (1).

Les premiers antihistaminiques de deuxième génération à avoir été commercialisés sont la **terfenadine** et l'**astemizole**, lancés dans les années 80 (1).

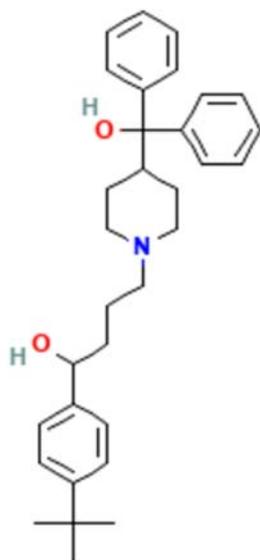


Figure 18 : Structure chimique de la terfenadine

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5405#section=2D-Structure>

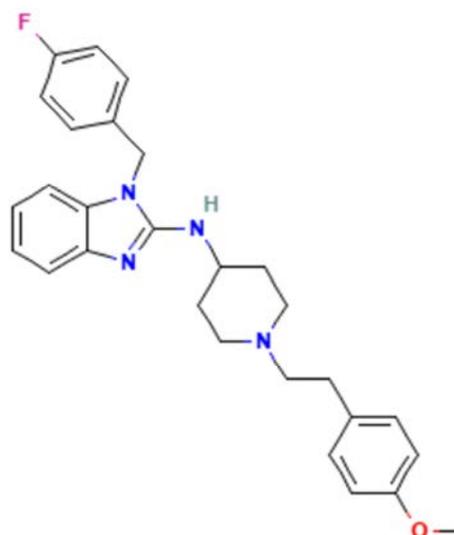


Figure 19 : Structure chimique de l'astemizole

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2247#section=2D-Structure>

Ils ont été suivis par une liste grandissante de molécules qui se différencient principalement les unes des autres par leur profil pharmacocinétique. Les antihistaminiques de deuxième génération sont aujourd'hui disponibles dans de très nombreuses formulations et associations de molécules et sous de nombreuses spécialités pharmaceutiques. Parmi ces molécules on peut par exemple citer (liste non exhaustive), la **cétirizine** (EURD 1986, FDA 1995), la **lévocétirizine** (EURD 1986, FDA 1995), la **loratadine** (EURD 1991, FDA 1993), la **fexofenadine** (EURD 1996 et FDA 1996), la **desloratadine** (EURD et FDA 2001), la **rupatadine** (EURD 2005) ou la **bilastine** (European Medicines Agency (EMA) 2010) (1).

Cependant, et malgré leur succès, la terfenadine et l'astemizole ont été retirées du marché par leur fabricant (respectivement en 1997 et en 1999) après la survenue d'arythmies cardiaques fatales possiblement en lien avec ces molécules. A la suite de cela, des preuves expérimentales, cliniques et épidémiologiques ont révélé que certains antihistaminiques possédaient une **cardiotoxicité** (2.6) (1).

## 2.2 Molécules : mode d'action et classification

### 2.2.1 Pharmacodynamie générale

On entend communément par **antihistaminiques H1** les médicaments **antagonistes** des récepteurs H1 à l'histamine. Par leur mécanisme d'action, les antihistaminiques H1 bloquent les effets physiologiques de l'histamine mais n'empêchent pas sa libération (14,17). Cependant, le terme antagoniste est un « abus de langage » car les antihistaminiques H1 sont en réalité des **agonistes inverses** des récepteurs H1 à l'histamine. Plus précisément, ils exercent leurs effets non pas en bloquant l'interaction histamine/récepteur H1 (comme c'est le cas pour les antagonistes vrais), mais en favorisant le déplacement de l'équilibre vers la forme inactive du RCPG H1 (*cf* 1.3.1.1) (4). Cette nuance explique l'utilisation du terme « antihistaminiques H1 » plutôt qu' « antagonistes H1 » pour désigner ces médicaments (1).

Les antihistaminiques H1 s'opposent donc aux différents effets biologiques de l'histamine notamment au niveau de la peau, des vaisseaux et des muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales (17).

## 2.2.2 Classification

### 2.2.2.1 Classification pharmacologique

Certains antihistaminiques sont capables de traverser la BHE et peuvent donc interagir avec les récepteurs H1 centraux. Cette caractéristique leur confère des effets spécifiques, variables selon les molécules, directement liés aux effets centraux de l'histamine sur le récepteur H1 (*cf* 1.3.2.5). Le principal effet de ces molécules est la **sédation**. Ces mêmes antihistaminiques H1 montrent une faible sélectivité pour le récepteur H1 et se fixent sur d'autres récepteurs, notamment les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine. En se fixant comme antagonistes sur ces récepteurs, ils sont responsables d'effets **anticholinergiques** ou **atropiniques**. Cette interaction avec d'autres récepteurs, variable selon les molécules, que ce soit vis-à-vis des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine ou vis-à-vis d'autres récepteurs (alpha adrénorécepteurs, récepteurs à la sérotonine...) ainsi que la sédation, peuvent être considérés comme des effets secondaires indésirables de ces molécules ou peuvent être au contraire exploités dans certaines indications thérapeutiques (*cf* 2.3, 2.4 et 2.6) (4,14).

Ces caractéristiques pharmacologiques permettent ainsi de classer les antihistaminiques H1 en deux groupes : les antihistaminiques H1 de première génération, sédatifs et anticholinergiques, et les antihistaminiques H1 de deuxième génération, non sédatifs et non anticholinergiques (**Tableau 3**) (17).

Les molécules de première génération possèdent des caractéristiques qui leur permettent de traverser la BHE à savoir une structure chimique très lipophile, non polaire et de petite taille (*cf* 2.2.2.2). Cette capacité à traverser la BHE semble aussi liée à leur absence d'interaction avec la protéine P-gp (protéine d'efflux) qui permet l'expulsion des molécules hors du SNC. En opposition, les antihistaminiques de deuxième génération ne traversent que très peu la BHE du fait de leur structure chimique plus hydrophile et de leur taille plus importante (*cf* 2.2.2.2). Néanmoins, leur passage limité est principalement dû à leur très forte affinité pour la P-gp. Ainsi, même si un grand nombre des molécules de deuxième génération a le potentiel de traverser la BHE et d'entraîner des degrés variables de somnolence, elles sont communément appelées « antihistaminiques non-sédatifs » même s'il serait plus juste de les nommer « antihistaminiques peu sédatifs » (1).

Antihistaminiques H1 de 1 <sup>ère</sup> génération	Antihistaminiques H1 de 2 <sup>ème</sup> génération
Alimémazine Chlorphénamine ou Chlorphéniramine Cyproheptadine Dexchlorphéniramine Diphénhydramine/Diménhydrinate Doxylamine Flunarizine Hydroxyzine Isothipendyl Kétotifène Méclozine Méfénidramium Méquitazine Oxoméazine Oxétorone Pizotifène Phéniramine Prométhazine Triprolidine	Azélastine Bilastine Desloratadine Cétirizine Ebastine Epinastine Fexofenadine Lévocabastine Lévocétirizine Loratadine Mizolastine Olopatadine Rupatadine

Tableau 3 : Antihistaminiques H1 de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération actuellement commercialisés en France (présentés par ordre alphabétique de leur Dénomination Commune Internationale (DCI)) (19,20)

### 2.2.2.2 Classification chimique et structures chimiques

L'activité antihistaminique de tous les antihistaminiques H1 est liée au **groupement éthylamine** dans leur structure chimique. Ce groupement est un analogue de la chaîne latérale de l'histamine endogène ce qui permet la fixation par compétition des molécules sur les récepteurs H1 (14).

En effet, la plupart des molécules de première génération sont constituées du groupement éthylamine relié à un ou deux cycles, aromatique ou hétérocyclique (AR<sub>1</sub> et/ou AR<sub>2</sub>), par un atome d'azote ou d'oxygène. L'amine du groupement éthylamine est une amine tertiaire reliée à deux substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> (**Figure 20**).

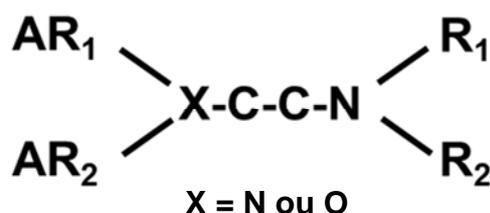


Figure 20 : Structure chimique générale de la plupart des molécules de 1<sup>ère</sup> génération

En réalité, pour les autres molécules, la structure qui permet l'activité est dérivée de cette structure éthylamine. En pratique, le pharmacophore est constitué d'une chaîne carbonée constituée d'au moins deux atomes de carbone, chaîne qui peut se cycliser, et d'une fonction amine tertiaire (**Figure 21**) (21).

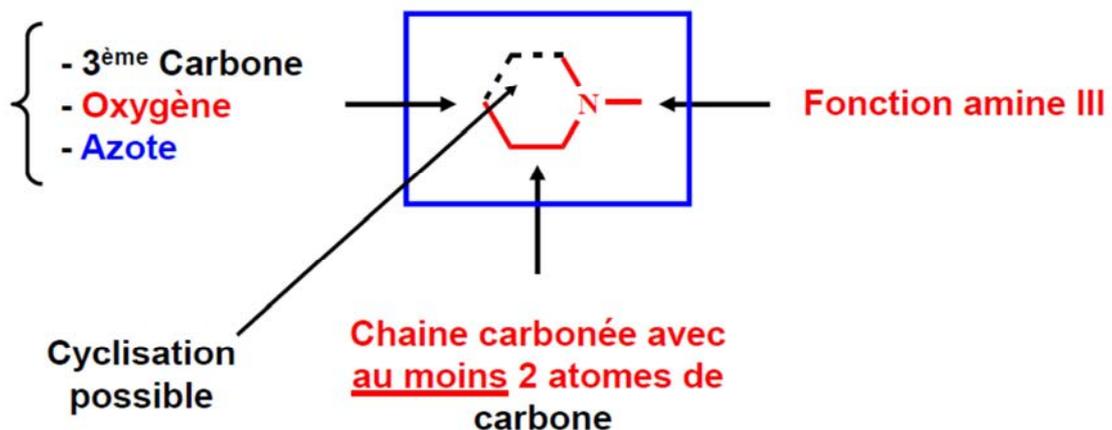


Figure 21 : Structure chimique générale des antihistaminiques H1 (21)

Il existe plusieurs classifications chimiques possibles pour les antihistaminiques H1, en voici une (**Annexe 1**) (21,22):

- Ethanolamines : diphényldramine ou diméthylhydrate, méfénidramium et doxylamine. Les éthanolamines ont pour segment clef de DCI [AMINE] sauf pour le méfénidramium ;
- Pipéridines :
  - o Dérivés de propanolamine : ébastine et fexofénadine ;
  - o Tricycliques : cyproheptadine, kétotifène, pizotifène, loratadine, desloratadine, rupatadine et olopatadine (seul tricyclique sans cycle pipéridine). Tous les antihistaminiques H1 tricycliques ont pour segment clef de DCI [TADINE] sauf le kétotifène et le pizotifène ;
  - o Bicycliques : bilastine et mizolastine (segment clef de DCI [LASTINE]) ;
  - o Autres pipéridines : lévocabastine ;

- Alkylamines : phéniramine, chlorphénamine (ou chlorphéniramine), dexchlorphéniramine et triprolidine (segment clef de DCI [PHENIRAMINE] sauf pour la triprolidine) ;
- Phénothiazines : prométhazine, oxoméazine, alimémazine, méquitazine et isothipendyl (segment clef de DCI [AZINE] sauf pour l'isothipendyl) ;
- Pipérazines : méclozine, hydroxyzine, cétirizine, lévocétirizine (énantiomère R de la cétirizine), flunarizine (segment clef de DCI [IZINE] ou [OZINE] pour la méclozine ou [YZINE] pour l'hydroxyzine) ;
- Autres structures chimiques :
  - o Tétracycliques : épinastine, oxétorone ;
  - o Autres : azélastine (21,22)

En combinant cette classification chimique avec la classification 1<sup>ère</sup> génération/2<sup>ème</sup> génération, on obtient la classification suivante :

### Première génération

- Ethanolamines : diphényhydramine ou diménhydrinate, méfénidramium, doxylamine
- Pipéridines (tricycliques) : cyproheptadine, kétotifène, pizotifène
- Alkylamines : phéniramine, chlorphénamine, dexchlorphéniramine, triprolidine
- Phénothiazines : prométhazine, oxoméazine, alimémazine, méquitazine, isothipendyl
- Pipérazines : méclozine, hydroxyzine, flunarizine
- Autres (tétracycliques) : oxétorone

## Deuxième génération

- Pipéridines :
  - o Propranolamines : ébastine et fexofenadine
  - o Tricycliques : desloratadine, loratadine, rupatadine, olopatadine (tricyclique sans cyclique pipéridine)
  - o Bicycliques : bilastine, mizolastine
  - o Autres pipéridines : lévocabastine
- Autres :
  - o Tétracycliques : épinastine
  - o Autres : azélastine

De par leur structure chimique (**Annexe 1**), les antihistaminiques H1 sont des molécules lipophiles, peu solubles dans l'eau. Pour améliorer leur solubilité ils sont la plupart du temps commercialisés sous forme d'un **sel**. Par exemple (liste non exhaustive), la méclozine sous forme de chlorhydrate de méclozine ou la doxylamine sous forme de chlorhydrate ou de succinate de doxylamine (19).

### **2.3 Pharmacodynamie des effets des antihistaminiques H1**

Les antihistaminiques H1 exercent une action antagoniste inégale vis-à-vis des nombreux effets biologiques de l'histamine sur le corps (3). Ces effets antagonistes sont également différents selon les molécules. Ainsi, selon le profil pharmacologique de l'antihistaminique et les études cliniques qui ont été menées pour sa commercialisation, les indications thérapeutiques seront différentes (*cf 2.4*) (23).

Néanmoins, de manière globale, qu'ils soient de première ou de deuxième génération, les antihistaminiques possèdent des propriétés pharmacodynamiques communes, par action sur les récepteurs H1 périphériques :

### ❖ Effets antiallergiques

Les antihistaminiques H1 sont capables de diminuer les symptômes de la **triade de Lewis** (œdème, érythème, prurit). Plus précisément, ils inhibent les effets de l'histamine sur les vaisseaux périphériques notamment l'effet vasodilatateur responsable de l'**érythème** et l'augmentation de la perméabilité capillaire responsable de l'**œdème**. Ces propriétés justifient leur utilisation dans le traitement des manifestations allergiques cutanées et muqueuses. Cependant, les antihistaminiques H1 n'ont que peu d'action sur l'effet hypotenseur de l'histamine puisque les récepteurs H1 ne sont pas les seuls impliqués dans cet effet (*cf* 1.3.2.4). Les études chez l'animal ont montré la nécessité d'associer les deux types d'antagonistes H1 et H2 pour agir sur les effets hypotenseurs (cette association reste néanmoins insuffisante pour traiter l'hypotension en cas de choc anaphylactique) (3,14).

Les antihistaminiques H1 sont aussi capables d'inhiber la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF...) ainsi que la mobilisation et l'activation des cellules inflammatoires comme les polynucléaires éosinophiles (3).

Les effets des antihistaminiques H1 utiles en clinique, concernent les réactions allergiques qui se manifestent par des phénomènes exsudatifs (éternuements, rhinorrhée, larmoiements, œdèmes...) telles que les **rhinoconjunctivites allergiques** ou les **urticaires**. Leur action est purement symptomatique et ne s'oppose qu'aux effets de l'histamine libérée (3,19).

Ainsi, les antihistaminiques qui présentent des propriétés antiallergiques utilisées en clinique sont la cyproheptadine, la dexchlorphéniramine, l'hydroxyzine (urticaire uniquement), l'isothipendyl, le kétotifène, le méfénidramium, la méquitazine, la prométhazine et toutes les molécules de deuxième génération. (**Tableau 4**) (19).

Ceux dont ces propriétés (réduction des éternuements, de la rhinorrhée, des larmoiements) sont mises à profit pour le traitement du rhume, des rhinites, rhinopharyngites et états grippaux sont la diphénhydramine, la doxylamine, la chlorphénamine, la phéniramine et la triprolidine (**Tableau 5**) (19).

### ❖ Effets sur les muscles lisses

Les antihistaminiques H1 sont capables d'antagoniser de manière très forte les effets de l'histamine dans les muscles lisses bronchiques et intestinaux. Cet effet est notamment responsable de l'inhibition du **bronchospasme**, même si cette activité bronchodilatatrice reste

modeste au niveau clinique. Elle pourra néanmoins être mise à profit dans le traitement de la **toux sèche** (3,14).

Les antihistaminiques H1 utilisés pour leurs propriétés antitussives sont la chlorphénamine, l'oxoméazine et la prométhazine. Il n'y a en revanche pas d'application clinique pour l'effet inhibiteur sur les muscles lisses intestinaux (19).

D'autres effets ne sont en revanche rencontrés qu'avec les antihistaminiques capables de traverser la BHE pour agir sur les récepteurs H1 centraux, notamment les antihistaminiques de première génération. Une fois au niveau du SNC, les antihistaminiques H1 de première génération vont pouvoir antagoniser les effets centraux de l'histamine, mais aussi interagir avec les récepteurs et les transmissions d'autres amines biogènes (1,17).

Les effets centraux possibles des antihistaminiques H1 sont les suivants :

#### ❖ Effets sédatifs

Les effets sédatifs sont notamment dus à l'action des antihistaminiques sur les récepteurs H1 situés au niveau de l'hypothalamus postérieur ventrolatéral, impliqué dans la régulation de l'éveil (rythme circadien). Ils peuvent se manifester par une **somnolence** qui peut être plus ou moins intense en fonction des individus, des difficultés de concentration ou une sensation vertigineuse. De plus, l'association d'une action anticholinergique, en plus de l'action antihistaminique, pourrait être un facteur de potentialisation de l'effet sédatif ou d'altération des capacités de mémorisation (24).

Les molécules concernées par ces effets sédatifs sont tous les antihistaminiques de première génération. La méquitazine présente un effet sédatif moindre que les autres molécules de première génération, mais néanmoins présent. Ceux utilisés par voie locale exclusivement (méfénidramium et isothipendyl) ne sont pas concernés par ces effets sédatifs (effets non mentionnés dans leur profil pharmacologique) (**Tableau 4**) (19).

#### ❖ Effets anticholinergiques

Les effets anticholinergiques, ou atropiniques, sont dus à l'action antagoniste des antihistaminiques H1 sur les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine. Ils se manifestent par une série de symptômes caractéristiques avec des effets oculaires (troubles de l'accommodation, mydriase, accès d'hypertension intraoculaire en cas de glaucome par

fermeture de l'angle), cardiaques (tachycardie, palpitations), digestifs (sécheresse buccale, constipation), urogénitaux (dysurie, rétention urinaire, impuissance), broncho-pulmonaires (expectoration difficile), neurologiques (hallucinations, irritabilité, confusion mentale, réactions extrapyramidales, dyskinésies orofaciales...) (17,23,24).

Tous les antihistaminiques de première génération sont concernés par ces effets atropiniques sauf ceux utilisés par voie locale exclusive (méfénidramium et isothipendyl) (**Tableau 4**) (19).

#### ❖ Effets antiémétiques

Les propriétés antiémétiques s'expliquent par l'action des molécules sur les récepteurs H1 centraux, ce qui bloque l'effet émétisant de l'histamine (*cf 1.3.2.5*), mais aussi grâce à l'activité anticholinergique (17,23).

Les antihistaminiques H1 utilisés pour leurs propriétés antiémétiques sont le diménhydrinate, la diphénhydramine, la doxylamine et la méclozine. L'oxétorone est également dotée de propriétés antiémétiques mais elles ne sont pas utilisées en clinique (**Tableau 4**) (19).

#### ❖ Effets anxiolytiques

L'effet anxiolytique des antihistaminiques H1 est moins puissant que pour les benzodiazépines (BZD) mais peut néanmoins être utilisé comme alternative thérapeutique dans les formes légères d'anxiété ou en prémédication avant une anesthésie (23).

La seule molécule utilisée pour ces propriétés anxiolytiques est l'hydroxyzine (**Tableau 4**) (19).

#### ❖ Effets $\alpha$ -adréno-lytiques

Ils sont dus à l'antagonisme des récepteurs alpha adrénergiques postsynaptiques  $\alpha_1$ . Les **effets adrénolytiques** sont notamment responsables d'une **hypotension orthostatique** (par antagonisme des récepteurs  $\alpha_1$  périphériques) et peuvent entraîner une **sédation** (par antagonisme des récepteurs  $\alpha_1$  centraux) (19,23).

Les molécules concernées sont les phénothiazines (sauf l'isothipendyl car usage local exclusif), la chlorphénamine, la cyproheptadine, la dexchlorphéniramine, le diménhydrinate ou diphénhydramine et l'oxétorone (19).

L'épinastine possède également des effets adrénolytiques mais étant donné son usage ophtalmique exclusif (*cf* 2.4), cet effet n'est pas retenu pour son profil pharmacologique (**Tableau 4**) (19,25).

#### ❖ Effets anti-dopaminergiques

Certains antihistaminiques H1 sont des **neuroleptiques** et exercent ainsi une action **anti-dopaminergique** (antagonisme des récepteurs D2) (19).

Les molécules dotées de ces propriétés sont les antihistaminiques de la famille des phénothiazines (sauf l'isothipendyl car usage local exclusif), la flunarizine et l'oxétorone (**Tableau 4**) (19,25).

#### ❖ Effets anti-sérotoninergiques

Les **effets anti-sérotoninergiques** sont présents chez les antihistaminiques utilisés dans le traitement de fond de la migraine (flunarizine, oxétorone, pizotifène) et chez la cyproheptadine. L'épinastine possède également des effets anti-sérotoninergiques mais étant donné son usage ophtalmique exclusif (*cf* 2.4), cet effet n'est pas retenu pour son profil pharmacologique (**Tableau 4**) (19,25).

#### ❖ Effets sur la prise alimentaire

Les effets des antihistaminiques H1 sur la prise alimentaire sont des **effets orexigènes** (par opposition aux effets de suppression de la prise alimentaire de l'histamine (*cf* 1.3.2.5)).

Toutes les molécules, qu'elles soient de première ou de deuxième génération, sont concernées par ces effets sauf celles utilisées uniquement par voie ophtalmique, intranasale ou cutanée (azélastine, épinastine, isothipendyl, lévocabastine, méfénidramium, olopatadine) (**Tableau 4**) (14,19).

Les différentes propriétés de chaque molécule sont présentées dans le tableau suivant :

	Effets antiallergiques	Effets broncho-pulmonaires	Effets sédatifs	Effets anticholinergiques	Effets antiémétiques	Effets anxiolytiques	Effets $\alpha$ -adrénergiques	Effets anti-dopaminergiques	Effets anti-sérotoninergiques	Effets sur la prise alimentaire
<b>PREMIERE GENERATION</b>										
Alimémazine			x	x			x	x		x
Chlorphénamine	x	x	x	x			x			x
Cyproheptadine	x		x	x			x		x	x
Dexchlorphéniramine	x		x	x			x			x
Diphénhydramine/Diménhydrinate	x		x	x	x		x			x
Doxylamine	x		x	x	x					x
Flunarizine			x	x				x	x	x
Hydroxyzine	x		x	x		x				x
Isothipendyl	x									
Kétotifène	x		x	x						x
Méclozine			x	x	x					x
Méfénidramium	x									
Méquitazine	x			x			x	x		x
Oxoméamazine		x	x	x			x	x		x
Oxétorone			x	x			x	x	x	x
Pizotifène			x	x					x	x
Phéniramine	x		x	x						x
Prométhazine	x	x	x	x			x	x		x
Tripolidine	x		x	x						x
<b>DEUXIEME GENERATION</b>										
Azélastine	x									
Bilastine	x									x
Cétirizine	x									x
Desloratadine	x									x
Ebastine	x									x
Epinastine	x									
Fexofenadine	x									x
Lévocabastine	x									
Lévocétirizine	x									x
Loratadine	x									x
Mizolastine	x									x
Olopatadine	x									
Rupatadine	x									x

**Tableau 4** : Profil pharmacologique des antihistaminiques H1, par molécule et selon leur utilisation en clinique

## 2.4 Indications thérapeutiques et propriétés pharmacodynamiques spécifiques

Les **indications thérapeutiques** des antihistaminiques H1 découlent du profil pharmacologique des différentes molécules (*cf* 2.3) et des études cliniques qui ont été menées pour leur commercialisation (23).

Ainsi on observe une grande variété d'indications thérapeutiques pour les antihistaminiques de première génération (mal des transports, allergies, insomnie, anxiété...) alors que pour les molécules de deuxième génération, les indications sont exclusivement limitées au traitement des manifestations allergiques (rhinite, conjonctivite, urticaire) (**Tableau 5**) (19).

*Les indications thérapeutiques précises pour chacune des spécialités pharmaceutiques sont disponibles en Annexe 2.*

### 2.4.1 Manifestations allergiques

Dans le traitement des **manifestations allergiques diverses** on retrouve trois sous-types d'indications : le traitement des **rhinites** et **rhinoconjonctivites allergiques**, le traitement des **conjonctivites allergiques** seules et le traitement de l'**urticaire** (19).

Parmi les molécules de première génération utilisées par voie orale dans ces trois sous-types d'indications, on retrouve la **cyproheptadine**, la **dexchlorphéniramine** et la **méquitazine** (19).

L'**hydroxyzine** par voie orale n'est indiquée que dans le traitement symptomatique de l'urticaire. Les formes injectables (**dexchlorphéniramine** et **prométhazine**) ne sont aussi indiquées que dans le traitement symptomatique de l'urticaire aiguë (19).

Enfin, le **kétotifène** est utilisé par voie orale (rhinoconjonctivite allergique) et ophtalmique, sous forme de collyres (conjonctivite allergique). En plus de son effet antihistaminique H1, il agit par des mécanismes d'actions additionnels notamment par un effet stabilisateur de membrane qui lui confère des propriétés anti-dégranulantes. Le kétotifène est ainsi capable d'inhiber libération d'histamine (14,19,26)

Les molécules de deuxième génération ne sont indiquées que dans le traitement des manifestations allergiques (19).

Par voie orale (rhinite allergique et urticaire) on retrouve la **bilastine**, la **cétirizine**, la **desloratadine**, l'**ébastine**, la **fexofenadine**, la **lévocétirizine**, la **loratadine**, la **mizolastine** et la **rupatadine** (19).

L'**azélastine** n'est utilisée que par voie intranasale, sous des formes pour pulvérisation nasale (rhinite allergique), ou ophtalmique, sous forme de collyres (conjonctivite allergique). Dans certaines spécialités utilisées par voie intranasale, l'azélastine est associée à la **fluticasone**, un corticoïde, responsable d'effets anti-inflammatoires et agissant en synergie avec l'azélastine, par un mécanisme d'action différent (19).

L'**épinastine**, la **lévocabastine** et l'**olopatadine** ne sont utilisées que sous forme de collyres dans le traitement symptomatique des conjonctivites allergiques (19).

#### 2.4.2 Piqûres d'insectes et prurit

Trois molécules de première génération possèdent l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'indication « Traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes » : le **méfénidramium** et deux phénothiazines, l'**isothipendyl** et la **prométhazine**. Le méfénidramium est toujours utilisé en association avec d'autres principes actifs qui sont la **lidocaïne** (anesthésique local) et/ou l'**hydrocortisone** (dermocorticoïde de faible activité). Toutes les spécialités pharmaceutiques commercialisées dans cette indication sont des formes topiques pour application cutanée (crèmes ou gels) (19).

#### 2.4.3 Nausées et vomissements

Pour le traitement symptomatique des nausées et vomissements, quatre antihistaminiques de première génération peuvent être utilisés : deux de la famille des éthanolamines, la **diphénhydramine/diménhydrinate** ainsi que la **doxylamine**, et la **méclozine**. Dans ces indications c'est l'activité antihistaminique centrale mais aussi anticholinergique des molécules qui sont exploitées (19).

Selon l'origine du trouble, on distingue trois sous-types d'indications :

- « Le traitement symptomatique de courte durée des nausées et vomissements non accompagnés de fièvre » pour lesquels une seule molécule a l'AMM, le **diménhydrinate** (19).

- « La prévention et traitement du mal des transports » avec deux molécules qui ont l'AMM : la **diphényhydramine/diménhydrinate** et la **méclozine**. Ce sont des médicaments qui ont surtout une action préventive mais qui sont néanmoins plus efficaces dans le mal des transports que les autres antiémétiques existants qui n'ont peu ou pas d'action (cf 3.1.3.2) A noter que dans la spécialité Mercalm® le diménhydrinate est associé à la caféine, un stimulant du SNC qui permet de pallier à la somnolence induite par l'antihistaminique (19,27).
- « Le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse qui ne répondent pas au traitement classique ». Dans cette indication c'est la **doxylamine**, associée à la pyridoxine ou **vitamine B6**, qui a l'AMM. A noter que cette association n'a pas été étudiée dans le cas de l'hyperémèse gravidique (19).

#### 2.4.4 Insomnie

Ici ce sont les propriétés sédatives des molécules de première génération qui sont mises à profit. Quatre molécules sont utilisées dans le traitement de l'insomnie avec trois indications possibles :

- « Traitement des insomnies occasionnelles chez l'adulte » → **doxylamine**. Il a été montré que la doxylamine réduit le temps d'endormissement et améliore la durée et la qualité du sommeil (19).
- « Traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires chez l'adulte » → **alimémazine** et **prométhazine** (19).
- « Traitement de courte durée et de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher) après échec des mesures comportementales seules » → **alimémazine** et **hydroxyzine** (19).

#### 2.4.5 Anxiété et prémédication à l'anesthésie générale

Dans l'indication « manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte » et « prémédication à l'anesthésie générale », une seule molécule possède l'AMM, l'**hydroxyzine**. Pour ces deux indications, ce sont des formes *per os* ou injectables qui sont commercialisées (19).

L'hydroxyzine n'induit pas de dépendance physique ou psychique ni de dépression respiratoire en cas de surdosage contrairement aux benzodiazépines (19).

#### 2.4.6 Crise vertigineuse

Dans l'indication « traitement symptomatique de la crise vertigineuse », une seule molécule a l'AMM, la **méclozine**. Le mécanisme d'action de la méclozine dans la crise vertigineuse n'est pas clairement établi mais serait lié à ses propriétés anticholinergiques et dépressives sur le SNC (19).

#### 2.4.7 Toux non productive

Pour le traitement de la toux l'indication est la suivante « traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne ». Trois molécules de première génération sont utilisées dans cette indication : la **chlorphénamine**, la **prométhazine** et l'**oxomémazine** (19).

Les antihistaminiques H1 s'opposent aux effets de l'histamine au niveau des bronches (*cf* 2.3) ce qui leur confère une activité antitussive modérée de par eux-mêmes. Cependant, ils ont la capacité de potentialiser les effets antitussifs centraux des morphiniques. Ainsi les deux sont souvent associés. Les associations retrouvées sont chlorphénamine/pholcodine et prométhazine/noscapine. La **pholcodine** et la **noscapine** sont des dérivés opiacés antitussifs d'action centrale sans effet analgésique. La prométhazine peut aussi être associée au **benzoate de méglumine** (agent mucolytique) et au **polysorbate 20** (tensioactif) (19,28,29).

Les antihistaminiques peuvent également être utilisés seuls comme c'est le cas pour l'oxomémazine. Toutes les spécialités pharmaceutiques commercialisées dans cette indication sont sous forme de sirops (19).

#### 2.4.8 Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal

Les antihistaminiques de première génération utilisés dans cette indication sont la **diphényhydramine**, la **doxylamine**, la **triprolidine**, la **chlorphénamine** et la **phéniramine**. Ces molécules soulagent les symptômes de la rhinite tels que les éternuements et la rhinorrhée. De même leurs propriétés atropiniques peuvent contribuer à la réduction des éternuements, de la rhinorrhée et du volume de production de fluide nasal (19).

Ce sont ces effets sur la rhinorrhée et les éternuements qui sont mis à profit dans le traitement symptomatique du rhume, des rhinites, rhinopharyngites et états grippaux (19).

Dans les spécialités commercialisées, ils sont toujours associés à d'autres principes actifs qui peuvent être :

- Le **paracétamol** : utilisé pour ses propriétés antalgiques notamment sur les myalgies et les maux de tête (antalgique de palier I) et antipyrétiques (19) ;
- La **pseudoéphédrine** : sympathomimétique entraînant une activation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques postsynaptiques. La stimulation des récepteurs  $\alpha_1$  situés au niveau des vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale est responsable d'une vasoconstriction, d'une diminution du volume sanguin et d'une diminution du volume de la muqueuse nasale, entraînant une décongestion nasale et réduisant la rhinorrhée (19,30);
- La **vitamine C** (acide ascorbique) : antioxydant qui contribue au bon fonctionnement du système immunitaire (19,31,32).

Selon la formulation des spécialités, on distingue deux indications thérapeutiques :

- pour les spécialités contenant de la pseudoéphédrine l'indication est « traitement au cours des rhumes : sensation de nez bouché, écoulement nasal clair, maux de tête et/ou fièvre » (19),
- pour les spécialités ne contenant pas de pseudoéphédrine, « traitement au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux : écoulement nasal clair et larmolements, éternuements, maux de tête et/ou fièvre » (19).

#### 2.4.9 Migraine

Les antihistaminiques H1 utilisés pour le traitement de la migraine sont exclusivement indiqués dans le « traitement de fond de la migraine ». Il s'agit de trois molécules de première génération : l'**oxétorone**, le **pizotifène** et la **flunarizine**. L'oxétorone possède également des propriétés antalgiques et antiémétiques. Le pizotifène quant à lui est un dérivé tricyclique développé initialement comme antidépresseur (famille des antidépresseurs imipraminiques) et possède donc des effets antidépresseurs mais qui restent faibles, entraînant une élévation modérée de la thymie (19).

	Manifestations allergiques			Prurit et/ou piqûres d'insectes	Insomnie	Anxiété	Prémédication anesthésie générale	Rhume	Toux non productive	Rhumes, rhinites, rhinopharyngites, états grippaux	N et V			Crise vertigineuse	Migraine
	Rhinites	Conjonctivite	Urticaire								Mal des transports (Prévention et TTT)	TTTS des N et V sans fièvre	TTTS des N et V grossesse		
<b>PREMIERE GENERATION</b>															
<b>Alimémazine</b>															
Théralène® comprimés (cp) et solution buvable					×										
<b>Chlorphénamine</b>															
Broncalène® sirop <i>En association</i>									×						
FervexRhume® cp, HumexLib® gélules (gél) <i>En association</i>										×					
HumexRhume® cp et gél <i>En association</i>								×							
<b>Cyproheptadine</b>															
Periactine® cp	×	×	×												
<b>Dexchlorphéniramine</b>															
Polaramine® cp	×	×	×												
Polaramine® solution injectable			×												
<b>Diméhydrinate</b>															
Mercalm® cp <i>En association</i>											×				
Nausicalm® gél, sirop et sirop en sachets											×	×			
<b>Diphénhydramine</b>															
Nautamine® cp											×				
Actifed Rhume Jour/Nuit® cp <i>En association</i>								×							
<b>Doxylamine</b>															
Donormyl® cp et cp orodispersibles, Lidène® cp					×										
DoliRhumePro® cp <i>En association</i>								×							
Cariban® gél Xonvea® cp													×		
<b>Flunarizine</b>															
Sibelium® cp															×
<b>Hydroxyzine</b>															
Atarax® cp et sirop			×		×	×	×								
Hydroxyzine Renaudin® injectable						×	×								
<b>Isothipendyl</b>															
Apaisyl® gel, Sedermyl® crème				×											
<b>Kétotifène</b>															
Zagrapa®, Zalerg®, Ketazed®, Kétotifène Théa®, collyres		×													
Zaditen® gél, cp et solution buvable	×	×													
<b>Méclozine</b>															
Agyrax® cp											×			×	

	Manifestations allergiques			Prurit et/ou piqûres d'insectes	Insomnie	Anxiété	Prémédication anesthésie générale	Rhume	Toux non productive	Rhumes, rhinites, rhinopharyngites, états grippaux	N et V			Crise vertigineuse	Migraine
	Rhinites	Conjonctivite	Urticaire								Mal des transports (Prévention et TIT)	TTS des N et V sans fièvre	TTS des N et V grossesse		
<b>Méfénidramium</b>															
Onctose®, Onctose Hydrocortisone®, crèmes <i>En association</i>				×											
<b>Méquitazine</b>															
Primalan® cp et sirop	×	×	×												
<b>Oxétorone</b>															
Nocertone® cp															×
<b>Oxomémazine</b>															
Toplexil® sirop									×						
<b>Pizotifène</b>															
Sanmigran® cp															×
<b>Phéniramine</b>															
Fervex®, granulés pour solution buvable en sachets, Rhinofebral Jour/Nuit®, poudre pour solution buvable en sachets <i>En association</i>										×					
<b>Prométhazine</b>															
Phenergan® cp					×										
Phenergan® crème				×											
Phenergan® solution injectable			×												
Fluisedal® et Tussisedal®, sirops <i>En association</i>									×						
<b>Tripolidine</b>															
ActifedRhume® cp <i>En association</i>									×						
<b>DEUXIEME GENERATION</b>															
<b>Azélastine</b>															
Allergodil® collyre		×													
Allergodil® solution pour pulvérisation nasale	×														
Dymista®, Synaze® suspensions pour pulvérisation nasale <i>En association</i>	×														
<b>Bilastine</b>															
Bilaska® et Inorial® cp, cp orodispersibles, solution buvable	×	×	×												
<b>Cétirizine</b>															
Zyrtecset® cp, Zyrtec® solution buvable, Drill Allergie®, Alairgix Allergie® et Cétirizine EG labo Conseil® cp à sucer	×		×												

	Manifestations allergiques			Prurit et/ou piqûres d'insectes	Insomnie	Anxiété	Prémédication anesthésie générale	Rhume	Toux non productive	Rhumes, rhinites, rhinopharyngites, états grippeaux	N et V			Crise vertigineuse	Migraine
	Rhinites	Conjonctivite	Urticaire								Mal des transports (Prévention et TIT)	TTS des N et V sans fièvre	TTS des N et V grossesse		
<b>Desloratadine</b>															
Aerius® cp et solution buvable	×		×												
<b>Ebastine</b>															
Kestin® cp et Kestinlyo® lyophilisats oraux	×		×												
<b>Epinastine</b>															
Purivist® collyre		×													
<b>Fexofénadine</b>															
Telfast® cp Dosés à 180 mg → urticaire Dosés à 120 mg → rhinite	×		×												
<b>Lévocabastine</b>															
Allergiflash®, Levofree®, Levophta® collyres		×													
<b>Lévocétirizine</b>															
Xyzall® cp	×		×												
<b>Loratadine</b>															
Génériques Clarytine® cp	×		×												
<b>Mizolastine</b>															
Mizollen® et Mizocler® cp	×	×	×												
<b>Olopatadine</b>															
Opatanol® collyre		×													
<b>Rupatadine</b>															
Wystamm® cp	×		×												

Tableau 5 : Indications thérapeutiques des antihistaminiques H1 (par molécules et spécialités) (19)

## 2.5 Propriétés pharmacocinétiques

Même si les propriétés pharmacocinétiques (PK) des antihistaminiques H1 sont spécifiques à chaque molécule (**Annexe 3**), on distingue des caractéristiques générales, Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination (ADME) qui peuvent s'appliquer à toutes (19).

### ➤ Absorption

Après administration par voie orale, l'absorption est en général rapide (la concentration maximale plasmatique ( $C_{max}$ ) est atteinte en quelques heures, temps d'atteinte de la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) de quelques heures) et la **biodisponibilité** est bonne (elle varie de moyenne à très bonne). Certains molécules subissent également un important **effet de premier passage hépatique** (14,19,21,33).

### ➤ Distribution

La distribution des antihistaminiques H1 est en général importante dans les tissus extravasculaires (grand **volume de distribution** (Vd)) avec une diffusion dans le SNC pour les molécules de première génération. On observe également, en général, un fort **taux de liaison aux protéines plasmatiques** (PP) (19,21,33).

### ➤ Métabolisation

Le métabolisme peut être intense avec, pour certaines molécules, une importante **biotransformation hépatique** conduisant à la formation de nombreux **métabolites** qui peuvent être actifs. A noter que plusieurs antihistaminiques commercialisés sont des métabolites naturels d'autres molécules. C'est le cas de la desloratadine qui est un des métabolites de la loratadine et de la rupatadine ainsi que de la cétirizine qui est un métabolite de l'hydroxyzine (19,21,33).

➤ Elimination

Enfin, l'élimination est le plus souvent mixte (**urinaire** et **biliaire/fécale**), dans des proportions variables selon les molécules. La **demi-vie** ( $T_{1/2}$ ) est elle aussi variable mais néanmoins prolongée permettant une seule prise quotidienne pour la majorité des molécules (molécules de deuxième génération notamment). L'élimination peut se faire sous forme inchangée et/ou sous forme de métabolites. Compte-tenu de ces propriétés, des variations pharmacocinétiques sont à attendre chez les **insuffisants rénaux** (IR) et/ou **insuffisants hépatiques** (IH) avec notamment un risque d'accumulation par majoration de la demi-vie : une **adaptation de posologie** sera alors nécessaire (14,19,21,33).

## 2.6 Contre-indications, interactions et effets secondaires

Les contre-indications, interactions ou effets secondaires des antihistaminiques peuvent être regroupés par effet pharmacologique :

✓ Effets anticholinergiques

Les antihistaminiques de première génération, du fait de leurs propriétés atropiniques, sont tous contre-indiqués (CI) en cas de **risque de glaucome par fermeture de l'angle** et de **rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques** (19).

Pour ces mêmes molécules, il y a un risque de majoration des effets anticholinergiques (rétention urinaire, poussée aiguë de glaucome, constipation, sécheresse de la bouche...) en cas d'association avec d'**autres médicaments anticholinergiques** comme les antidépresseurs imipraminiques, les autres antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens atropiniques, les antispasmodiques atropiniques (trimébutine), les neuroleptiques phénothiazines, le disopyramide (antiarythmique) et la clozapine (neuroleptique). Inversement, l'association avec des **médicaments anticholinestérasiques** (utilisés notamment dans le traitement de la maladie d'Alzheimer) s'accompagne d'un risque de moindre effet de l'anticholinestérasique par antagonisme de l'acétylcholine par le médicament atropinique (19).

Ces associations médicamenteuses sont souvent déconseillées ou à prendre en compte dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités commercialisées sauf pour la méclozine (associations contre-indiquées) (19).

Les **effets secondaires atropiniques** des antihistaminiques de première génération peuvent se manifester par des effets digestifs (constipation, sécheresse oropharyngée et notamment buccale), urogénitaux (rétention urinaire, dysurie, impuissance), oculaires (troubles de l'accommodation, mydriase, accès d'hypertension intraoculaire en cas de glaucome à angle fermé), cardiaques (tachycardie, palpitations) et neurologiques (baisse de la mémoire et de la concentration, confusion mentale, hallucinations) (17,19).

✓ Effets sédatifs

Tous les antihistaminiques H1 dotés de propriétés sédatives (autrement dit toutes les molécules de première génération) ont un risque d'interactions avec les substances qui ont une **action dépressive** sur le SNC (risque de potentialisation de la dépression centrale en cas d'association). Il s'agit notamment de l'**alcool** (association déconseillée) et des **médicaments sédatifs** (associations à prendre en compte, contre-indiquées pour la méclozine). Parmi ces médicaments on retrouve les dérivés morphiniques utilisés comme antalgiques, antitussifs ou comme traitement de substitution, l'oxybate de sodium (association déconseillée ou à prendre en compte), les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les apparentés aux benzodiazépines (zolpidem et zopiclone), les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs (doxépine, amitriptyline, miansérine, mirtazapine, trimipramine), les autres antihistaminiques H1 sédatifs, les antihypertenseurs centraux, le baclofène... (19).

Le principal effet secondaire engendré par les effets sédatifs des molécules de première génération est la **somnolence**, variable selon les sujets, notamment en début de traitement (19).

✓ Effets cardiaques

Il est important de connaître les antihistaminiques H1 contre-indiqués en cas d'**allongement de l'intervalle QT** (congénital ou acquis) ou de facteurs de risque connus d'allongement de cet intervalle (pathologie cardiovasculaire connue, troubles électrolytiques significatifs comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, antécédents de mort subite

d'origine cardiaque, bradycardie significative, traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT ou susceptible d'induire des torsades de pointe) (19).

Les médicaments concernés par ces contre-indications sont l'hydroxyzine, la mizolastine et la méquitazine (même si toutes les phénothiazines peuvent allonger l'intervalle QT) (19).

Pour d'autres molécules l'allongement du QT n'est pas retrouvé en contre-indication mais simplement dans les précautions d'emploi du RCP notamment pour l'ébastine, la fexofenadine et la rupatadine (19).

Ainsi l'hydroxyzine, la méquitazine et la mizolastine sont contre-indiquées en association avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou provoquer des torsades de pointe. Il s'agit des antiarythmiques de classe IA (quinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol), les autres antihistaminiques H1 connus pour allonger l'intervalle QT, certains antipsychotiques comme l'halopéridol, certains antidépresseurs (citalopram, escitalopram), certains antipaludéens (méfloquine, hydroxychloroquine), certains antibiotiques (érythromycine, fluoroquinolones), certains antifongiques (pentamidine), certains médicaments de la sphère gastro-intestinale (prucalopride), certains antiémétiques (dompéridone), certains anticancéreux (torémifène) et la méthadone (par augmentation du risque d'arythmie cardiaque). La prudence est également de mise avec les médicaments pouvant entraîner une bradycardie ou une hypokaliémie (19).

L'allongement de l'intervalle QT est un effet indésirable rare mais grave connu des phénothiazines, de l'hydroxyzine, de l'ébastine, de la rupatadine, de la fexofenadine et de la mizolastine (19).

Il est aujourd'hui connu que la toxicité cardiaque n'est pas un effet de classe et que cet effet n'est pas non plus médié par le récepteur H1 (1). Elle s'explique par l'inhibition des canaux potassiques codés par le gène human ether-a-go-go related gene (hERG) et responsables de la repolarisation des cardiomyocytes (34).

#### ✓ Effets adrénolytiques

Les molécules ayant des effets adrénolytiques (phénothiazines, diphénhydramine, diméthylhydrinate, chlorphénamine, dexchlorphéniramine et cyproheptadine) peuvent entraîner une **hypotension orthostatique** responsable de **chutes** notamment chez le sujet âgé (19).

En cas d'association avec d'autres médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique ou de médicaments hypotenseurs, il y a un risque de majoration des effets indésirables à type de vertiges ou de syncopes (association à prendre en compte) (19).

✓ Effets antidopaminergiques et sérotoninergiques

La flunarizine est contre-indiquée en cas maladie de Parkinson ou d'antécédents de syndrome extrapyramidal (à cause de ses effets antidopaminergiques) ainsi qu'en cas de maladie dépressive ou d'antécédents de syndromes dépressifs récurrents (de par ses effets anti-sérotoninergiques) (19).

Pour la cyproheptadine, de par ses effets anti-sérotoninergiques, il existe une interaction avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) entraînant un risque de diminution de l'efficacité de l'antidépresseur (association à prendre en compte) (19).

Les molécules aux propriétés antidopaminergiques, notamment les phénothiazines, peuvent entraîner des dyskinésies et des mouvements anormaux (syndrome pseudo parkinsonien) et un syndrome malin des neuroleptiques (rare mais grave) (19).

D'autres contre-indications, interactions ou effets secondaires peuvent être regroupés par famille chimique (particulièrement pour les phénothiazines) ou par propriétés pharmacocinétiques :

✓ Phénothiazines

Toutes les phénothiazines administrées par voie orale (prométhazine, oxoméazine, alimémazine, méquitazine) sont contre-indiquées en cas d'antécédents d'**agranulocytose** à d'autres phénothiazines. L'alimémazine est contre-indiquée en cas d'antécédents de syndrome malin des neuroleptiques, de maladie de Parkinson ou de syndrome pseudo-parkinsonien (19).

Leurs interactions sont nombreuses mais restent des interactions à prendre en compte. On peut aussi par exemple citer l'association du lithium avec la prométhazine ou l'alimémazine qui augmente le risque d'apparition de signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques. La surveillance clinique et biologique est importante notamment en début d'association (19).

En raison de leurs **effets adrénolytiques**, l'association des phénothiazines avec les médicaments antihypertenseurs est à prendre en compte (augmentation du risque d'hypotension notamment orthostatique). En revanche, l'oxoméazine est contre-indiquée avec les médicaments dopaminergiques (hors ceux utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson) à savoir la cabergoline et la quinagolide (molécules utilisées dans le traitement de l'hyperprolactinémie) en raison d'effets pharmacodynamiques opposés (19).

De même l'association des phénothiazines avec des médicaments abaissant le seuil épiléptogène entraîne un risque accru de convulsions. Etant donné le risque encouru l'association des deux doit être soigneusement réfléchi. Ces médicaments comprennent la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, ISRS), les neuroleptiques (toutes les phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion et le tramadol.

Les phénothiazines sont responsables d'une **photosensibilisation** en cas d'exposition solaire et peuvent entraîner une agranulocytose (effet secondaire exceptionnel) (19).

#### ✓ Propriétés pharmacocinétiques

Les antihistaminiques de deuxième génération sont dépourvus d'interactions avec les autres substances sédatives et atropiniques. Leurs interactions sont plutôt d'ordre pharmacocinétique (19).

L'**ébastine** est déconseillée avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4 (macrolides tels érythromycine et josamycine, antifongiques azolés comme le kétoconazole et l'itraconazole). Cette interaction doit être évitée car elle augmente le risque de survenue de troubles du rythme chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital). Inversement l'association avec la rifampicine (inducteur du cytochrome 3A4) conduit à une diminution des concentrations d'ébastine et réduit l'effet antihistaminique (association déconseillée) (19).

Pour la **loratadine**, l'association avec les inhibiteurs des cytochromes 3A4 et 2D6 conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine et peut alors majorer le risque de survenue d'effets indésirables (19).

Pour la **bilastine**, il existe une interaction avec la prise concomitante de nourriture qui réduit la biodisponibilité de la bilastine de 30%. On observe également une interaction avec la consommation de jus de pamplemousse qui réduit également la biodisponibilité de 30%. En effet le jus de pamplemousse est un inhibiteur du transporteur OATP1A2 dont la bilastine est substrat. Les autres médicaments substrats ou inhibiteurs de ce transporteur (ritonavir ou rifampicine) peuvent aussi réduire la biodisponibilité de la bilastine. L'association avec le kétoconazole ou l'érythromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la bilastine. Or, étant donné que la bilastine n'est pas métabolisée au niveau hépatique cette interaction s'explique par une interaction au niveau la P-gp (protéine d'efflux intestinale). Ainsi les autres médicaments substrats ou inhibiteurs de la P-gp, comme la ciclosporine, peuvent aussi affecter les concentrations plasmatiques de la bilastine (19,35).

Le diltiazem augmente aussi les concentrations plasmatiques de la bilastine (action au niveau des protéines d'efflux intestinales) sans effet significatif sur le profil de sécurité de la bilastine (19).

Pour la **fexofenadine**, l'association avec l'érythromycine et le kétoconazole (inhibiteurs du cytochrome 3A4) est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de fexofenadine sans augmentation des effets indésirables notamment l'allongement de l'intervalle QT. L'association de ces deux mêmes molécules avec la mizolastine est contre-indiquée (augmentation modérée des concentrations de mizolastine). Prudence également avec les autres substrats du cytochrome 3A4 à savoir la nifédipine, la ciclosporine et la cimétidine (19).

L'administration de **rupatadine** avec les inhibiteurs forts du cytochrome 3A4 (antifongiques azolés, antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, néfazodone) doit être évitée et la prudence est recommandée avec les inhibiteurs modérés de ce même cytochrome (érythromycine, diltiazem). L'association des deux est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques de rupertadine bien qu'aucun allongement de l'intervalle QT n'ait été associé. Le jus de pamplemousse ne doit également pas être consommé en cas de prise de rupertadine car il augmente les concentrations plasmatiques de rupertadine. De plus, étant donné l'effet inhibiteur faible de la rupertadine sur le cytochrome 3A4 et la P-gp, il faut être prudent lors de l'administration de rupertadine avec d'autres substance ou médicaments métabolisés et à marge thérapeutique étroite. C'est le cas notamment de l'alcool (augmentation des altérations causées par l'alcool), des statines (des cas d'augmentation asymptomatique des créatine phosphokinases (CPK) ont été observés) et le midazolam (légère augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam) (19).

La **mizolastine** est contre-indiquée en cas de traitement concomitant par des antibiotiques macrolides ou des antifongiques systémiques imidazolés (kétoconazole, érythromycine) (19).

Enfin, comme pour tous les médicaments administrés par voie orale, la prise de topiques gastro-intestinaux et antiacides doit se faire à distance de l'antihistaminique (au moins deux heures dans l'idéal) pour ne pas diminuer son absorption (19).

Certains antihistaminiques H1, du fait de leurs propriétés pharmacocinétiques sont également contre-indiqués en cas d'**insuffisance rénale** et/ou **hépatique**. Ainsi, la cétirizine et la lévocétirizine sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale avec débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 15 mL/min ou 10 mL/min. La méclozine et la mizolastine sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatocellulaire (19).

✓ Autres

Comme pour tous les médicaments, les antihistaminiques H1 sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de la formule.

Les formes topiques (isothipendyl, méfénidramium et prométhazine) sont contre indiquées en cas d'eczéma, de dermatoses infectées ou irritées ainsi qu'en cas de lésions de la peau suintantes.

Comme les phénothiazines, la cyproheptadine est contre-indiquée en cas d'antécédents d'agranulocytose.

Certaines molécules sont contre-indiquées en cas d'antécédents d'épilepsie ou de crises convulsives notamment la diphénhydramine, le kétotifène et la triprolidine.

Le kétotifène est contre-indiqué avec les antidiabétiques oraux de la classe des biguanides (metformine) car l'association des deux entraîne un risque de thrombopénie (19).

L'agranulocytose est un effet indésirable possible de la cyproheptadine.

La flunarizine peut provoquer une dépression.

Pour les antihistaminiques de deuxième génération, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des **céphalées**, une **fatigue**, une **somnolence** et des **vertiges**.

Les formes nasales peuvent entraîner un épistaxis et les formes collyres peuvent provoquer une brûlure, des picotements, une irritation et une douleur oculaires ainsi qu'une vision floue et une sensation anormale dans les yeux, de manière temporaire, après instillation.

Enfin, il a été observé, avec tous les antihistaminiques H1, et notamment pour les molécules de deuxième génération, une **prise de poids** et une **augmentation de l'appétit** (en cas de prise chronique) à une fréquence indéterminée (19).

## 2.7 Grossesse et allaitement

De manière générale, l'utilisation des antihistaminiques H1 chez la femme enceinte ou allaitante est déconseillée, non recommandée ou à éviter, par précaution et par manque de données (19,36).

Néanmoins, d'après les RCP des spécialités commercialisées certaines molécules sont contre-indiquées. C'est le cas de la méquitazine, du kétotifène et de la prométhazine qui sont contre-indiqués pendant l'allaitement (19,36).

En revanche l'utilisation de la lévocétirizine, de la méclozine et des formes topiques (isothipendyl et mэфénédranium), est possible pendant la grossesse. La doxylamine peut également être utilisée pendant la grossesse. C'est notamment le principe actif des spécialités Cariban® et Xonvea® indiquées spécifiquement dans le traitement des nausées et vomissements de la grossesse (19).

D'après les données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) la lévocétirizine, la loratadine, la desloratadine, la fexofénadine et les formes collyres (olopatadine, épinastine, lévocabastine et kétotifène) peuvent être utilisées pendant toute la durée de la grossesse et pendant l'allaitement. Le CRAT ne donne aucune contre-indication pour la bilastine, la mizolastine, la rupatadine ou l'ébastine mais recommande plutôt l'utilisation des molécules citées au-dessus, mieux connues chez la femme enceinte ou allaitante. Quelle que soit la voie d'administration (intranasale ou ophtalmique), l'azélastine n'est pas recommandée au cours de la grossesse avant 10 semaines d'aménorrhée. Après 10 semaines son utilisation est possible pendant toute la grossesse et pendant l'allaitement (36).

Pour ce qui est des antihistaminiques de première génération, le CRAT ne donne là non plus aucune contre-indication formelle mais préconise quelles sont les alternatives thérapeutiques les mieux connues pour chaque indication. Néanmoins, il indique que la diphénhydramine, la doxylamine et la méclozine peuvent être utilisées pendant la grossesse. Ces mêmes molécules ne nécessitent pas non plus de suspendre l'allaitement en cas de prise unique. En revanche, si les prises sont répétées l'allaitement doit être stoppé et ne devra être repris qu'après deux demi-vies (36).

### **3. DISPENSATION DES ANTIHISTAMINIQUES H1 A L'OFFICINE**

#### **3.1 Place des antihistaminiques H1 dans la stratégie thérapeutique**

L'objectif de ce chapitre est de placer chaque antihistaminique H1 dans la stratégie thérapeutique allopathique de l'indication pour laquelle il possède l'AMM (prise en charge thérapeutique hors dispositifs médicaux, phytothérapie, aromathérapie, gemmothérapie et micro-nutrition). Un rappel de la pathologie est également présenté pour chaque indication.

Pour les indications pour lesquelles il existe des recommandations officielles (Vidal Recos, recommandations de sociétés savantes...), le but est de voir la place de l'antihistaminique dans la stratégie thérapeutique (première intention, deuxième intention, non recommandé...).

Pour les indications pour lesquelles il n'existe pas de recommandations officielles, le choix entre le ou les antihistaminiques et les alternatives thérapeutiques se fait en fonction des caractéristiques des molécules (contre-indications, effets indésirables, interactions, propriétés pharmacocinétiques...) et du profil du patient (âge, comorbidités, grossesse éventuelle, traitement associés...). Pour ces indications un tableau comparatif des caractéristiques utiles en clinique des différentes molécules possibles est présenté.

NB : L'indication « prémédication à l'anesthésie générale » ne sera pas abordée car plus applicable au milieu hospitalier qu'à l'officine.

### 3.1.1 Manifestations allergiques

#### 3.1.1.1 Rhinite, conjonctivite et rhinoconjonctivite allergiques

##### 3.1.1.1.1 Définition, symptômes, diagnostic

La **rhinite allergique**, appelée aussi couramment « rhume des foins », est définie comme l'ensemble des manifestations fonctionnelles nasales engendrées par une **inflammation Ig-E dépendante** de la muqueuse nasale, en réponse à l'exposition à différentes types d'**allergènes** auxquels le patient est déjà sensibilisé. Le ou les allergènes responsables peuvent être variés (pollens d'arbres, de graminées, d'herbacées, acariens, poils d'animaux, moisissures...) (37,38).

Cette inflammation chronique de la muqueuse nasale est responsable d'une hyperréactivité nasale qui se traduit par l'apparition de symptômes lors de l'exposition à de faibles concentrations d'irritants non spécifiques (hors allergènes), une réactivité à des doses de plus en plus faibles d'allergènes mais aussi par la persistance de signes d'inflammation, à distance de toute exposition allergénique (37,38).

La rhinite allergique est très fréquente. Sa prévalence est estimée à 25% dans les pays développés et sa fréquence est en constante augmentation. Bien que non mortelle, elle constitue un problème de santé publique par sa capacité à altérer la qualité de vie des personnes atteintes (37,38).

Il existe différents types de rhinites de allergiques qui sont classées selon deux critères : leur durée (**rhinite allergique intermittente** *versus* **persistante**) et leur sévérité (**rhinite allergique légère** *versus* **modérée** ou **sévère**). Ainsi, la rhinite allergique est dite intermittente si elle dure moins de 4 semaines consécutives par an. Sinon elle est dite persistante. De même la rhinite allergique est dite sévère si elle retentit sur la qualité de vie du patient (symptômes gênants, perturbation du sommeil, des activités professionnelles, sociales et de loisir) ou légère si ce n'est pas le cas (37,38).

La rhinite allergique associe une **triade** de symptômes caractéristiques : **éternuements**, **rhinorrhée claire** et **obstruction/congestion nasale**. D'autres symptômes peuvent également être associés comme un prurit nasal ou des symptômes oculaires (prurit, larmolement) en cas de **conjonctivite** associée (dans ce cas on parle de **rhinoconjonctivite allergique**) (37,38).

Le diagnostic de rhinite allergique est essentiellement **clinique** et aucun examen biologique n'est nécessaire. Néanmoins, des examens complémentaires peuvent être réalisés pour identifier clairement l'allergène en cause.

Il s'agit notamment des tests cutanés (prick-tests). Le dosage des Ig-E sériques spécifiques est un complément de grande valeur dans certaines situations mais il ne remplace pas les tests cutanés et n'est ni utilisé en première intention ni systématiquement. Il existe également un lien fort entre rhinite allergique et asthme. Ainsi, le diagnostic d'une rhinite allergique impose la recherche systématique par le médecin d'un **asthme associé** (37,38).

#### 3.1.1.1.2 Stratégie thérapeutique

Tous les patients gênés par les symptômes de la rhinite allergique doivent pouvoir bénéficier d'un traitement. L'objectif de la prise en charge est la réduction voire la suppression des symptômes et l'amélioration la qualité de vie (**Figure 22**).

Une fois le diagnostic de rhinite allergique posé et après identification du ou des allergènes responsables, la première mesure thérapeutique à mettre en place, si elle est possible, est l'**éviction** du ou des allergènes (38).

Si l'éviction n'est pas possible, le traitement symptomatique de première intention correspond :

- Aux antihistaminiques H1 non anticholinergiques (antihistaminiques H1 de deuxième génération) par voie orale ou par voie nasale ;
- Et/ou le cromoglicite de sodium par voie nasale ;
- Et/ou, dans les formes modérées à sévères, un corticoïde par voie nasale (38).

Après la mise en place du traitement, une réévaluation de la gêne ressentie par le patient est réalisée. En cas de non contrôle des symptômes, la première mesure à mettre en place est une adaptation du traitement.

Si après cette adaptation, les symptômes ne sont toujours pas contrôlés de manière satisfaisante, un avis spécialisé en allergologie est préconisé pour la réalisation de tests multi-allergéniques, de tests cutanés ou sanguins spécifiques et éventuellement pour la mise en place d'un traitement par désensibilisation.

En revanche, si le traitement symptomatique est efficace en contrôlant de manière satisfaisante les symptômes, celui-ci est poursuivi tant que persistent les symptômes.

En cas d'arrêt d'exposition à l'allergène le traitement sera réduit ou stoppé (**Figure 22**) (37,38).

## Rhinite d'origine allergique

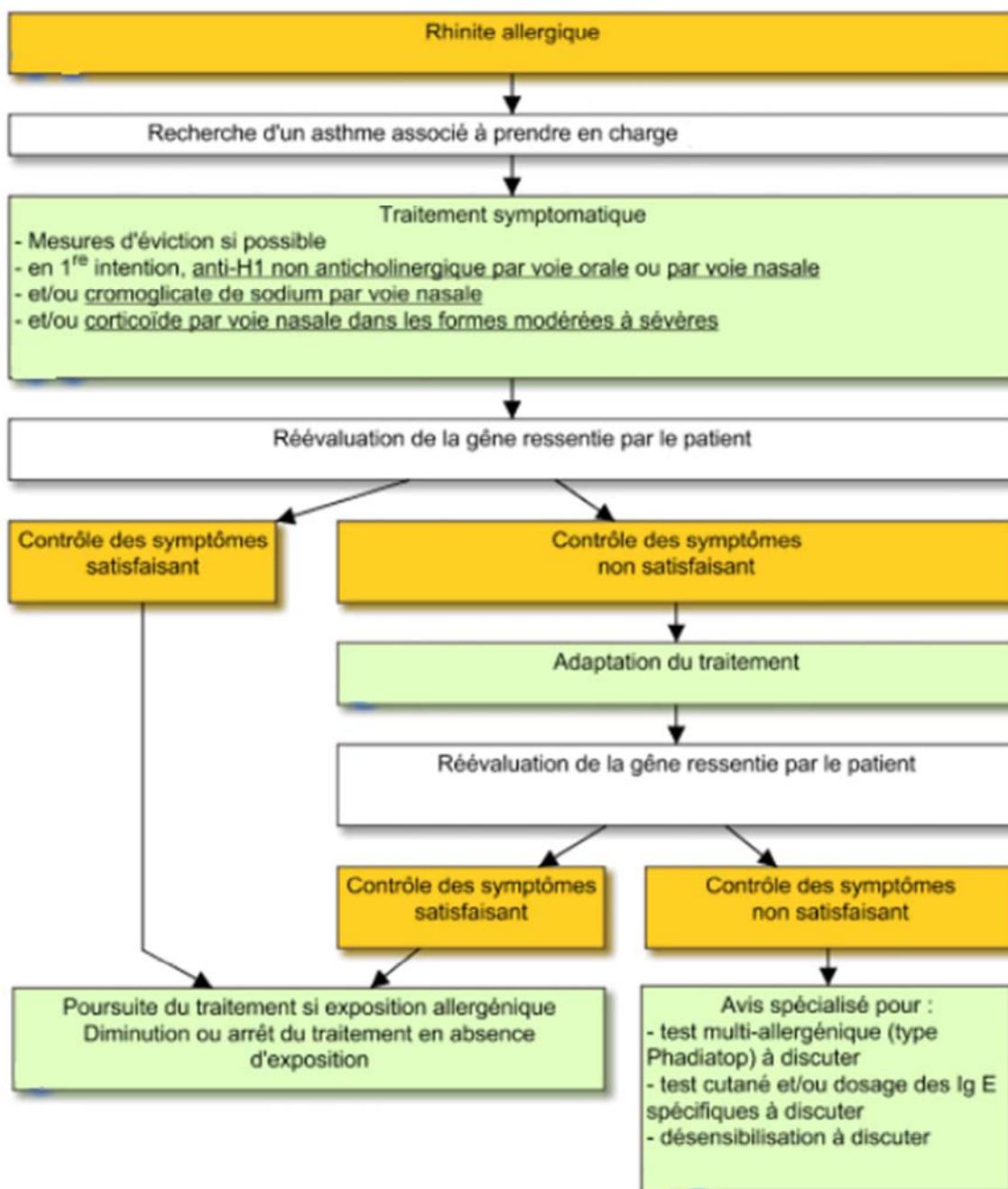


Figure 22 : Prise en charge de la rhinite allergique (VidalRecos) (38)

L'efficacité des antihistaminiques H1 est démontrée sur tous les **symptômes nasaux** y compris l'obstruction nasale (même si c'est à un degré plus faible sur ce symptôme de la triade). Ils sont aussi efficaces sur les symptômes associés comme les **signes oculaires**. Cependant, ceux administrés par voie nasale n'agissent pas sur les symptômes oculaires. Néanmoins, en termes d'efficacité clinique sur les symptômes de la rhinite allergique, il est impossible de différencier l'action des différents antihistaminiques H1. Ainsi aucune classification hiérarchique ne peut être établie en termes d'efficacité clinique (37,38).

La classification et donc le choix de l'antihistaminique se fait selon les caractéristiques spécifiques de chaque molécule (*cf 2.3, 2.5 et 2.6*) et selon le profil du patient. Cependant, compte-tenu de leurs effets indésirables (*cf 2.6*), rien ne justifie la prescription d'un antihistaminique H1 de première génération dans le traitement de la rhinite allergique. Le choix se fera donc parmi les **molécules de deuxième génération** (traitement de première intention). Ainsi les molécules recommandées sont la bilastine, la cétirizine, la desloratadine, l'ébastine, la fexofenadine, la lévocétirizine, la loratadine, la mizolastine, la rupatadine (molécules utilisées par voie orale) et l'azélastine (voie intranasale) (37,38).

NB : A noter que, pour de nombreuses spécialités, les indications octroyées dans le cadre de l'AMM (**Annexe 2**) font toujours référence à la classification des rhinites allergiques en « saisonnières » ou « perannuelles » voire à la dénomination « rhinites allergiques non saisonnières » et non pas à la classification rhinite allergique intermittente ou persistante. La rhinite allergique saisonnière survient chaque année à la même saison. Elle est le plus souvent due aux pollens. La rhinite perannuelle ou chronique se manifeste toute l'année. Elle est plutôt due aux acariens, poils d'animaux, moisissures... (37)

De par leur activité anti-inflammatoire sur les muqueuses, les **corticoïdes** utilisés par voie intranasale (béclométasone, budésonide, fluticasone, mométasone, tixocortol, triamcinolone acétonide) font partie des médicaments les plus efficaces et agissent à la fois sur les symptômes nasaux et oculaires de la rhinite allergique. Tout comme les antihistaminiques H1 il n'y a pas de différence notable d'efficacité entre les différentes molécules commercialisées. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), ils sont une option en cas d'échec des antihistaminiques H1 dans la rhinite allergique non sévère mais peuvent être prescrits d'emblée en cas de rhinite allergique sévère (37,38).

Les **cromones** (cromoglicate de sodium), recommandés également en première intention par voie intranasale, ont une efficacité moindre que les antihistaminiques H1 ou les corticoïdes mais leur tolérance est meilleure. Le cromoglicate de sodium exerce une action locale directe sur les muqueuses. Il prévient la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie par stabilisation de la membrane des mastocytes, empêchant ainsi leur dégranulation (37–39).

L'**association fixe** d'un antihistaminique H1 et d'un corticoïde par voie intranasale (azélastine et fluticasone) dans les spécialités Synaze® et Dymista® est un traitement de deuxième intention des formes modérées à sévères lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou glucocorticoïde intranasal est considérée comme insuffisante (37,38).

Le tableau suivant (**Tableau 6**) compare les principales caractéristiques utiles en clinique des médicaments utilisés par voie intranasale (antihistaminiques H1, corticoïdes, cromones ou association corticoïde/antihistaminique H1), tous indiqués en première intention dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique.

	Voie intranasale			
	Anti-H1 seul	Corticoïdes	Cromones	Association anti-H1 et corticoïde
	<b>Azélastine</b> (Allergodil®)	<b>Béclométasone</b> (Rhinomaxil®, Rhinoclénil®, Humex Rhume des Foins®, Beclo Rhino®, Beconase®) <b>Budésonide</b> (Rhinocort®) <b>Fluticasone</b> (Avamys®, Fixorinox®, Flixonase®) <b>Mométasone</b> (Nasonex®) <b>Tixocortol</b> (Pivalone®) <b>Triamcinolone acétonide</b> (Nasacort®)	<b>Cromogliclate de sodium</b> (Cromorhinol®, Alairgix Rhinite allergique®)	<b>Azélastine + fluticasone</b> (Dymista®, Synaze®)
<b>Indications</b>	TTTS rhinites saisonnières et perannuelles d'origine allergique	Rhinites allergiques Rhinites allergiques perannuelles Rhinites saisonnières (selon les spécialités)	Traitement de la rhinite allergique saisonnière (rhume des foins) ou non saisonnière (poils d'animaux, moisissures, acariens...)	TTTS de la rhinite allergique saisonnière modérée à sévère lorsqu'une monothérapie anti-H1 ou glucocorticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante
<b>Enfant</b>	A partir de 6 ans	A partir de 2 ans (selon les spécialités) Tixocortol (non précisé)	Possible	A partir de 12 ans (selon la spécialité)
<b>Sujet âgé</b>	Possible	Possible	Possible	Possible
<b>Grossesse et allaitement</b>	<u>Grossesse</u> : possible après 10 SA <u>Allaitement</u> : possible	Possible	Possible	<u>Grossesse</u> : possible après 10 SA <u>Allaitement</u> : possible
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité à la substance	Hypersensibilité à la substance Epistaxis Infections virales, fongiques, bactériennes non traitées	Allergie à la substance active	Hypersensibilité à la substance
<b>Effets indésirables</b>	Irritation nasale Dysgueusie Epistaxis Nausées, céphalées, réaction d'hypersensibilité (rare)	Irritation, sécheresse nasale Epistaxis Céphalées Réactions d'hypersensibilité Infections nasales et pharyngées à <i>Candida albicans</i> Effets systémiques des corticoïdes (cataracte, glaucome, retard de croissance, insuffisance corticotrope...) : rares	Irritation nasale en début de traitement Epistaxis Réaction d'hypersensibilité (rare)	Irritation, sécheresse nasale Epistaxis Dysgueusie Céphalées Réactions d'hypersensibilité Effets systémiques des corticoïdes : rares
<b>Interactions</b>	Alcool Autres médicaments dépresseurs du SNC (mais très faible passage systémique)	Inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4 (association déconseillée sauf béclométasone)	Pas d'interactions	Inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4
<b>IR et IH</b>	Pas de modification de posologie			

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique des médicaments utilisés par voie intranasale dans le traitement de la rhinite allergique (antihistaminiques H1, cromones et corticoïdes) (19,36)

Chez la femme enceinte et allaitante, les antihistaminiques H1 utilisables pour le traitement de la rhinite allergique, quel que soit le terme de la grossesse et au cours de l'allaitement, sont la cétirizine, la desloratadine, le fexofenadine, la lévocétirizine et la loratadine. L'azélastine est utilisable seulement après 10 semaines d'aménorrhées et pendant l'allaitement (36).

Néanmoins, il conviendra de privilégier les médicaments administrés localement (voie intranasale) pour des raisons évidentes de moindre passage systémique. Les corticoïdes par voie intranasale peuvent être utilisés (37).

### 3.1.1.2 Conjonctivite allergique

Comme la rhinite allergique, la **conjonctivite allergique** est une inflammation de la conjonctive (fine membrane muqueuse transparente qui tapisse la face interne des paupières et la face antérieure du globe oculaire) due à un ou plusieurs allergènes. Les symptômes peuvent inclure des démangeaisons de l'œil et des paupières, un œil rouge et larmoyant (mais non douloureux), avec une atteinte le plus souvent bilatérale. Elle est très souvent associée à la rhinite allergique (40).

Si la conjonctivite allergique est associée à une rhinite allergique il convient de suivre les recommandations de traitement de la rhinite allergique (*cf 3.1.1.1*) (37,38).

En cas de conjonctivite allergique saisonnière seule, la revue Prescrire préconise en premier lieu l'éviction de l'allergène, si possible, et des lavages oculaires fréquents avec du sérum physiologique permettant de limiter l'irritation oculaire. Ensuite, un traitement local sous forme de collyre est recommandé avec en premier lieu le cromogliclate de sodium puis la lévocabastine en alternative. Enfin, quand les symptômes restent très gênants un antihistaminique H1 de deuxième génération par voie orale comme la cétirizine ou la loratadine peut être utile. Les corticoïdes en collyre sont en revanche à éviter. Les autres collyres anti-H1 (épinastine, olopatadine, azélastine et kétotifène) ne sont pas cités par la revue Prescrire (41). Il faut également supprimer les facteurs irritants comme le tabac et traiter les éventuelles pathologies oculaires associées notamment la sécheresse (42).

La HAS estime que le service médical rendu (SMR) de tous les collyres anti-H1 est modéré. Dans tous les cas il est préférable d'utiliser les collyres unidoses par rapport aux collyres en flacon car ils ne contiennent pas de chlorure de benzalkonium En effet, ce conservateur est suspecté d'engendrer des toxicités oculaires (37,43).

### 3.1.1.3 Urticaire

#### 3.1.1.3.1 Définition, symptômes, diagnostic

L'**urticaire** est une dermatose inflammatoire fréquente. Cliniquement, elle se caractérise par la survenue de lésions papuleuses cutanées et/ou muqueuses migratrices, appelées **plaques**, parfois associées à des œdèmes sous-cutanés ou muqueux, appelés **angio-œdèmes**. Ces plaques sont le plus souvent érythémateuses, prurigineuses et disparaissent en moins de 24 heures. Elles correspondent à l'urticaire dite superficielle. Les lésions plus profondes (œdèmes sous-cutanés ou muqueux appelés angio-œdèmes) sont douloureux et disparaissent dans les 48 heures (44).

On distingue l'**urticaire aiguë** (forme évoluant depuis moins de 6 semaines) de l'**urticaire chronique** (forme évoluant depuis plus de 6 semaines). L'urticaire apparaît à la suite d'une activation des mastocytes qui entraîne leur dégranulation et la libération de médiateurs préformés, dont l'histamine qui est le médiateur principal.

Son diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen clinique, sans examens biologiques (44).

#### 3.1.1.3.2 Urticaire aiguë

L'urticaire aiguë est très fréquente. Sa prévalence dans la population générale est de l'ordre de 15 à 20%. Dans la très grande majorité des cas elle est d'origine non allergique. De nombreux facteurs peuvent favoriser sa survenue : infections (virales, parasitoses digestives...), médicaments, par un mécanisme non allergique, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les morphiniques qui entraînent une histaminolibération non spécifique, une situation de stress... Parfois, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé (44).

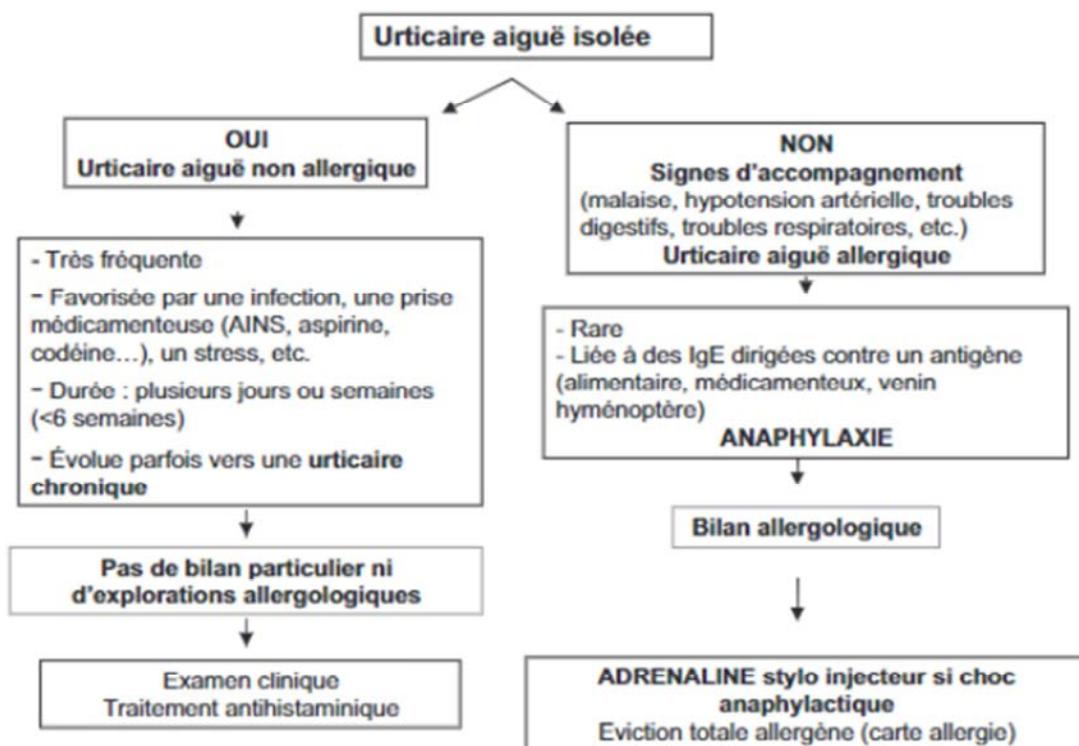
L'**urticaire aiguë non allergique** peut parfois évoluer vers une urticaire chronique (44). Son diagnostic est exclusivement clinique (pas de bilan particulier ni d'explorations allergologiques). Le traitement est symptomatique et repose sur les **antihistaminiques H1 de deuxième génération (Figure 23)** (44).

Bien que rare, l'**urticaire aiguë allergique** est à connaître au vu de sa potentielle gravité (choc anaphylactique). Dans la grande majorité des cas l'urticaire n'est pas isolée et s'accompagne de signes généraux tels que malaise, hypotension artérielle, nausées et vomissements, troubles respiratoires... (44)

Sa survenue est due à un mécanisme allergique (présence d'IgE dirigées contre un allergène précis) et elle se manifeste rapidement après le contact avec l'allergène (moins de 2 heures). Le traitement de l'urticaire aiguë allergique isolée est symptomatique et repose essentiellement sur les **antihistaminiques H1 de deuxième génération**. En revanche, en cas de **choc anaphylactique**, l'injection d'adrénaline par voie intramusculaire est une urgence vitale. La personne devra ensuite être orientée vers un service d'urgence (44).

En dehors de la phase aiguë, un bilan allergique comportant un interrogatoire, des tests cutanés voire immunobiologiques, permettra de poser le diagnostic d'urticaire allergique. Une fois l'allergène responsable identifié le traitement repose sur son éviction, si possible. Une trousse d'urgence contenant une seringue auto-injectable d'adrénaline sera également prescrite (**Figure 23**) (44).

La figure ci-dessous synthétise la conduite à tenir devant une urticaire aiguë isolée :



**Figure 23** : Conduite à tenir diagnostique et thérapeutique devant une urticaire aiguë (44)

### 3.1.1.3.3 Urticaire chronique

L'**urticaire chronique** se définit par la présence de plaques d'urticaire et/ou d'angio-œdèmes pendant plus de 6 semaines.

Il existe plusieurs formes cliniques d'urticaire chronique notamment les **urticaires physiques** ou inductibles dues à un stimulus externe : urticaire retardée à la pression, urticaire au froid, urticaire de contact (par exemple les feuilles d'ortie qui contiennent des substances urticantes)... Inversement, l'**urticaire chronique spontanée** (UCS) apparaît sans intervention d'un stimulus externe.

Les principales complications sont une altération de la qualité de vie des patients et un retentissement psychosocial qui peut être responsable de manifestations anxio-dépressives (44,45).

L'objectif de la prise en charge est le soulagement des symptômes (œdème, prurit) et l'amélioration de la qualité de vie.

L'interrogatoire est primordial dans l'urticaire chronique pour en faire le diagnostic et pour mettre en évidence les facteurs déclenchants ou favorisants (stress, froid, chaud, pression de la peau, prise médicamenteuse en particulier AINS...). Il permet également la recherche d'une maladie associée potentiellement responsable d'un diagnostic différentiel (vascularite urticarienne...) (44,45).

Devant une UCS, le traitement de première intention correspond aux **antihistaminiques H1 de deuxième génération** pendant une durée de 1 à 2 mois. Aucun antihistaminique H1 n'a montré une supériorité d'efficacité par rapport aux autres dans l'urticaire chronique. Le traitement sera ensuite réévalué au bout de 3 mois. En cas de guérison ou d'amélioration de la symptomatologie il pourra être soit arrêté progressivement soit poursuivi.

En cas de résistance au traitement, le traitement de seconde intention correspond à la poursuite de l'antihistaminique de seconde génération en augmentant la posologie jusqu'à 4 fois la dose préconisée d'un comprimé par jour. Il s'agit d'une pratique courante mais qui reste hors AMM. Un changement de molécule pourra être également proposé en cas de mauvaise tolérance. Ce traitement de deuxième intention est lui aussi mis en place pendant 3 mois (44,45).

En cas d'échec, le traitement de troisième ligne correspond à l'ajout de la ciclosporine (immunosuppresseur), hors AMM, ou de l'omalizumab (anticorps monoclonal anti-IgE), à l'antihistaminique H1 à quadruple dose.

Enfin, en cas d'échecs successifs du traitement, une prise en charge spécialisée multidisciplinaire et une prise en charge psychologique seront proposées (**Figure 24**) (44,45).

Chez la femme enceinte, les antihistaminiques H1 à utiliser en première intention sont la cétirizine, la lévocétirizine et la desloratadine car les données de pharmacovigilance sont les plus nombreuses pour ces molécules (45).

En cas d'urticaire chez un enfant de moins de 12 ans les molécules à privilégier, car les plus étudiées, sont la rupatadine et la desloratadine (45).

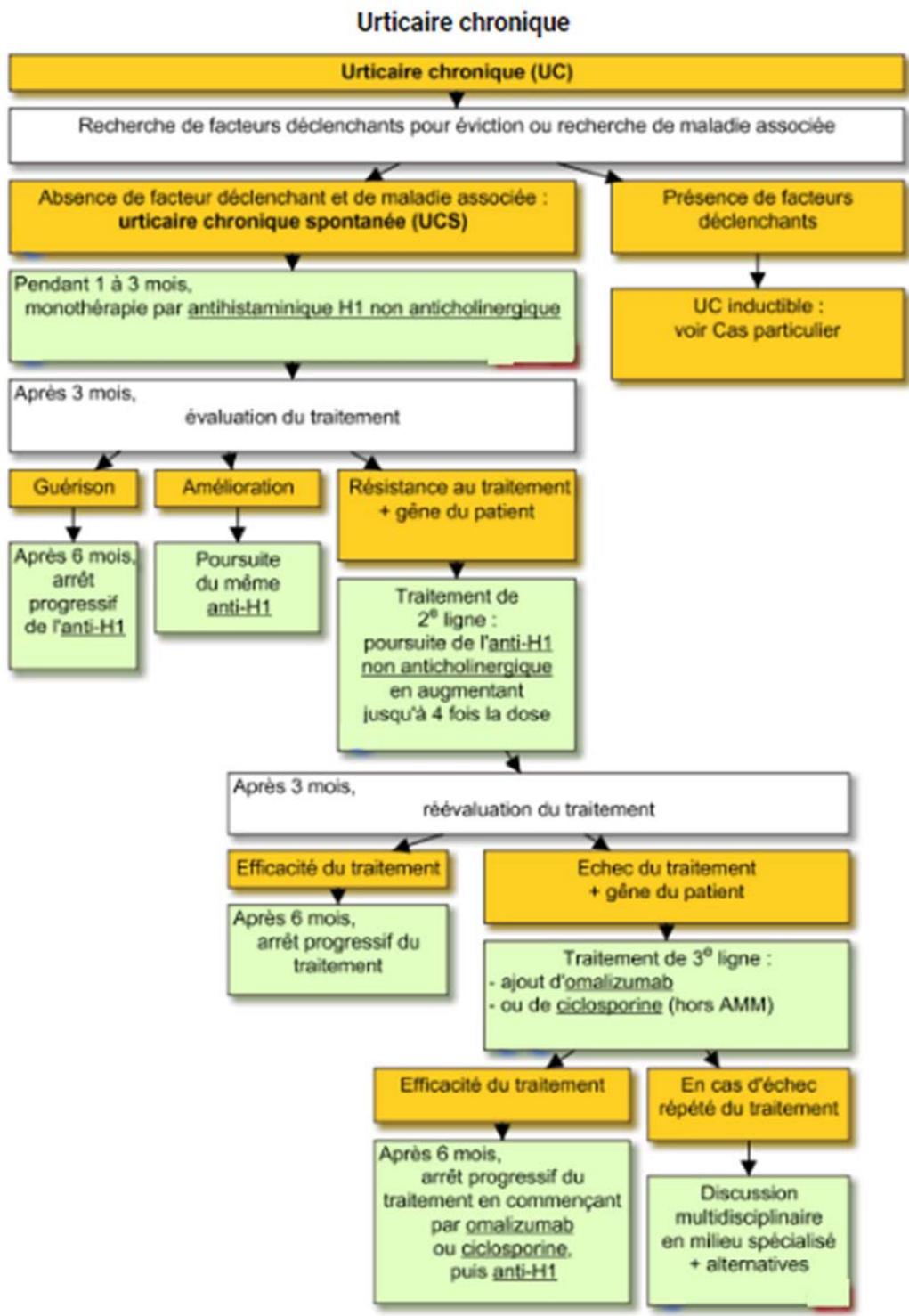


Figure 24 : Prise en charge thérapeutique de l'urticaire chronique (Vidal Recos) (45)

### 3.1.2 Piqûres d'insectes et prurit

Les **piqûres d'insectes** peuvent être variées : piqûres d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon, bourdon), moustiques, punaises, taons... Elles peuvent être à l'origine de réactions allergiques ou non, locales ou générales (46,47).

Dans cette partie nous n'aborderons que les piqûres d'hyménoptères et de moustiques. De même, seule la prise en charge en cas de piqûres de moustique bénignes sera abordée (hors risque de transmission de maladie...).

#### 3.1.2.1 Piqûres d'hyménoptères

Chez les **hyménoptères**, les femelles sont pourvues d'un appareil venimeux à l'extrémité de leur abdomen leur permettant d'inoculer du venin à leur victime. Leur piqûre peut donner lieu à trois types de réactions :

- Une **réaction locale non allergique** : chez tout individu, la piqûre d'un hyménoptère provoque une réaction locale avec apparition d'une papule œdémateuse et érythémateuse, de taille généralement inférieure à 2 cm et qui disparaît en quelques heures. On observe également une douleur au moment de la piqûre et des démangeaisons (46,47).
- Une **réaction allergique** qui peut être locorégionale ou systémique.

Les **réactions locorégionales** peuvent apparaître immédiatement après la piqûre (dans les 30 minutes) ou parfois quelques heures après (réactions semi-retardées). Elles entraînent un œdème douloureux et prurigineux de plus de 10 cm de diamètre avec une extension régionale possible. Ces réactions locorégionales durent plus d'un jour (46,47).

Les **réactions systémiques** immédiates, appelées aussi réactions anaphylactiques, surviennent dans l'heure qui suit la piqûre. Elles sont classées en quatre stades selon leur niveau de gravité, le stade IV correspondant à la réaction la plus grave (**Tableau 7**) (46,47).

Stade	Signes cliniques
<b>I</b>	Urticaire généralisée, prurit, sensation de malaise général et d'anxiété
<b>II</b>	<b>Stade I + symptômes suivants</b> : angio-œdème, oppression thoracique, douleurs abdominales, nausées, diarrhée
<b>III</b>	<b>Stade II + symptômes suivants</b> : dyspnée, dysphagie, dysphonie, sibilants, stridor laryngés, confusion, impression de mort imminente
<b>IV</b>	<b>Stade III + symptômes suivants</b> : hypotension, collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, détresse respiratoire

Tableau 7 : Classification des réactions anaphylactiques aux piqûres d'hyménoptères selon Müller (46)

- Une **réaction toxique** qui survient lorsqu'une grande quantité de venin est injectée par de multiples piqûres (plus de 50). Une envenimation massive peut conduire à une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë puis une défaillance multiviscérale. Contrairement à la réaction anaphylactique il n'y a pas d'urticaire et les symptômes apparaissent de manière retardée par rapport à la piqûre (46,47)

#### Prise en charge des piqûres d'hyménoptères

Pour les réactions locales non allergiques, les réactions allergiques locorégionales et les réactions toxiques, la première étape de la prise en charge correspond au nettoyage à l'eau chaude et au savon et à la désinfection de la ou des piqûres. Ensuite le traitement est un traitement symptomatique et correspond notamment à l'application d'une crème ou d'un gel sur la zone de la piqûre pour calmer les démangeaisons. Il peut s'agir soit d'antihistaminiques H1 soit de dermocorticoïdes voire l'association des deux dans certaines spécialités (**Tableau 8**). Un antihistaminique H1 par voie orale pourra également être utilisé, si besoin (46,47).

Les **réactions allergiques systémiques** sont une urgence vitale (appel 15) et nécessitent la prise d'un antihistaminique H1 associé à l'injection intramusculaire d'adrénaline, pour les stades II, III et IV. Le patient sera ensuite orienté vers un allergologue pour une exploration allergologique et discussion d'une immunothérapie spécifique. Le patient devra également toujours avoir sur lui une trousse d'urgence contenant un antihistaminique H1 par voie orale, un corticoïde, un bêta-2 mimétique par voie inhalée de courte durée d'action et deux stylos auto-injecteurs d'adrénaline (46,47).

### 3.1.2.2 Piqûres de moustiques

En France et dans les autres pays tempérés, les **piqûres de moustiques**, insectes de l'ordre des diptères, sont le plus souvent bénignes mais gênantes. En revanche, dans les pays chauds et humides (zone intertropicale), elles peuvent être la source de transmission de maladies graves comme le paludisme, la dengue, le chikungunya... La prévention des piqûres (port de vêtements adaptés, utilisation de répulsifs...) et le respect des recommandations sanitaires propres à chaque pays (vaccination, traitement préventif antipaludéen...) sont alors indispensables (48–50).

En France on trouve deux espèces de moustiques : *Aedes* et *Culex*. Les piqûres de moustiques sont responsables, le plus souvent, de réactions locales simples associant érythème, papule et prurit. Les démangeaisons, très fortes, s'accroissent avec le grattage. Ces réactions sont dues directement à la présence de protéines pro-inflammatoires contenues dans la salive de moustique mais aussi à un phénomène d'histamino-libération, sans mécanisme allergique. Les réactions allergiques, bien que plus rares que pour les hyménoptères, sont possibles. Dans ce cas il s'agit surtout de réactions locales (prurit très intense, papule étendue et œdème qui peut être important) même si des réactions systémiques sont possibles (48–50).

#### Prise en charge des piqûres de moustiques

Comme pour les hyménoptères, la prise en charge consiste tout d'abord en la désinfection des piqûres. Le traitement est ensuite symptomatique : application locale (gel, crème...), au choix, d'un antihistaminique H1 ou d'un dermocorticoïde (**Tableau 8**) (48–50).

Les dermocorticoïdes sont classés en quatre groupes selon leur niveau d'activité anti-inflammatoire : activité anti-inflammatoire très forte, forte, modérée ou faible. Cette classification est très utile en pratique quotidienne car elle permet de choisir la formulation la plus appropriée à chaque cas en termes de rapport bénéfice-risque (51). Les dermocorticoïdes sont tous soumis à prescription médicale obligatoire (liste I) sauf l'hydrocortisone, dans les spécialités Cortapaisyl® et Cortisedermyl®. En revanche, toutes les spécialités à base d'antihistaminiques H1, qu'ils soient seuls ou associés à d'autres substances actives, sont disponibles sans prescription médicale à l'officine (19).

	<b>Anti-H1</b>	<b>Corticoïdes</b>	<b>Anti-H1 + Corticoïde</b>
	<b>Isothipendyl</b> (Apaisyl®, Sedermyl®) <b>Prométhazine</b> (Phenergan®) <b>Méfénidramium + lidocaïne</b> (Onctose®)	<b>Bétaméthasone dipropionate</b> (Diprosone®) <b>Bétaméthasone valérate</b> (Betneval®) <b>Difluprednate</b> (Epitopic®) <b>Fluticasone</b> (Flixovate®) <b>Désonide</b> (Locapred®, Locatop®, Tridésonit®) <b>Diflucortolone</b> (Nérisone®) <b>Hydrocortisone</b> (Cortapaisyl®, Cortisedermyl®, Locoïd®...)	<b>Méfénidramium + lidocaïne + hydrocortisone</b> (Onctose Hydrocortisone®)
Indication	TTT symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes	Piqûres d'insectes (indication de circonstance pour une durée brève)	TTT symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes
Forme pharmaceutique	Crème, gel (selon les spécialités)	Crème, crème épaisse, pommade, lotion, émulsion fluide (selon les spécialités)	Crème
Enfant	A partir de 2 ans (isothipendyl, prométhazine) Non précisé (Onctose®)	A partir de 1 an (selon les spécialités)	Non précisé
Sujet âgé	Possible	Possible	Possible
Grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> : à éviter (préférer hydrocortisone) <u>Allaitement</u> : possible (ne pas appliquer sur les seins)	<u>Grossesse</u> : possible <u>Allaitement</u> : en cas d'application sur les seins, nettoyer la peau avant chaque tétée	<u>Grossesse</u> : à éviter (préférer hydrocortisone seule) <u>Allaitement</u> : possible (ne pas appliquer sur les seins)
Contre-indications	Hypersensibilité à la substance Dermatoses infectées ou irritées Lésions suintantes Eczéma <i>Allergie aux anesthésiants locaux (la lidocaïne)</i>	Hypersensibilité à la substance Infections cutanées bactériennes, virales, mycosiques ou parasitaires Acné Rosacée Lésions ulcérées	Hypersensibilité à la substance Dermatoses infectées ou irritées Lésions suintantes Eczéma <i>Allergie aux anesthésiants locaux (lidocaïne)</i> Acné, rosacée Infections cutanées bactériennes, virales, fongiques, parasitaires
Interactions	Pas d'interactions attendues (formes topiques)		
Effets indésirables	Sensibilisation à la substance active Photosensibilisation (phénothiazines)	<i>Proportionnels au niveau d'activité du corticoïde et à la durée du traitement</i> Atrophie cutanée Retard de cicatrisation des plaies Infections secondaires Sensibilisation à la substance active Effets indésirables très rares en cas de TTTS de courte durée des piqûres d'insectes	Sensibilisation à la substance active Ceux des corticoïdes

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique des topiques utilisés dans le traitement symptomatique des piqûres d'insectes (antihistaminiques H1 et corticoïdes) (19,36)

Légende : activité anti-inflammatoire forte, modérée, faible

### 3.1.3 Nausées et vomissements

#### 3.1.3.1 Traitement symptomatique des nausées et vomissements aigus

Les nausées et vomissements sont des symptômes, souvent associés, retrouvés dans de nombreuses situations. Les nausées sont définies comme l'envie de vomir. Elles peuvent être suivies ou non de vomissements. Les vomissements correspondent à l'expulsion violente par la bouche des matières contenues dans l'estomac (52).

Les étiologies sont très nombreuses (pathologies gastro-intestinales, neurologiques, endocriniennes, intoxications médicamenteuses, toxiques, alimentaires...) mais les plus fréquentes sont la gastroentérite, le mal des transports (*cf* 3.1.3.2) et la grossesse (*cf* 3.1.3.3) (52,53).

On distingue les vomissements aigus (moins de 7 jours) des vomissements chroniques (plus de 7 jours). Le nombre de vomissements par jour, leur aspect et le moment de leur survenue par rapport aux repas sont également à prendre en compte (53).

Le traitement de première intention des nausées et vomissements est d'abord celui de la cause, s'il est possible. Le traitement médicamenteux symptomatique n'arrive qu'en seconde intention si les nausées et vomissements ne peuvent pas être supprimés par le traitement de leur cause (52,53). Le seul antihistaminique utilisé pour le « traitement symptomatique de courte durée des nausées et vomissements non accompagnés de fièvre » est le **diménhydrinate** dans les spécialités Nausicalm® (*cf* 2.4.3). Les autres molécules utilisées dans le traitement symptomatique des nausées et vomissement, disponibles sur le marché, sont les **antagonistes D2** (métopimazine, dompéridone et métoclopramide). Le diménhydrinate est disponible sans ordonnance à l'officine tout comme la métopimazine dans la spécialité Vogalib®. Les autres spécialités à base de métopimazine sont soumises à prescription médicale obligatoire tout comme celles à base de dompéridone et de métoclopramide. Que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, l'utilisation de ces médicaments ne devra se faire que si l'utilisation de l'antiémétique apparaît indispensable c'est-à-dire uniquement en cas de vomissements ayant à court terme des complications graves ou très gênantes. Ces traitements ne doivent être utilisés que dans le traitement des nausées et vomissements aigus et sur une très courte durée (19,54).

Le tableau ci-dessous (**Tableau 9**) compare différentes caractéristiques utiles en clinique pour le choix du médicament à utiliser :

	Antihistaminique H1	Antagonistes D2		
	Diménhydrinate Nausicalm®	Métopimazine (Vogalène®, Vogalib®)	Dompéridone (Motilium®)	Métoclopramide (Primperan®, Prokinyl LP®)
<b>Indication</b>	Traitement symptomatique des nausées et vomissements		Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements	Traitement symptomatique des nausées et vomissements
<b>Voie d'administration</b>	Orale	Orale Rectale IV, IM (injectable)	Orale	Orale Rectale IV, IM (injectable)
<b>Enfant</b>	A partir de 2 ans (formes adaptées)	A partir de 1 mois (formes adaptées)	A partir de 12 ans (utilisation à éviter)	Réservé à l'adulte
<b>Sujet âgé</b>	Utilisation avec prudence	Utilisation avec prudence (hypotension, effet sédatif)	A éviter : risque plus élevé de troubles du rythme	Utilisation à prudence (diminution de dose nécessaire compte tenu de la fonction rénale, hépatique et de la fragilité du patient)
<b>Grossesse et allaitement</b>	<u>Grossesse</u> : possible <u>Allaitement</u> : préférable de suspendre l'allaitement en cas de prise répétée (reprise possible après 2 demi-vies), pas de suspension nécessaire en cas de prise unique	<u>Grossesse</u> : possible <u>Allaitement</u> : à éviter (alternatives)	Possible	Possible
<b>Contre-indications</b>	Glaucome par fermeture de l'angle Rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques Hypersensibilité aux antihistaminiques	Glaucome par fermeture de l'angle Rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques Hypersensibilité à la substance	Hypersensibilité à la substance Tumeurs hypophysaires à la prolactine Hémorragie, obstruction ou perforation gastro-intestinale Insuffisance hépatique modérée ou sévère Affections cardiaques	Hypersensibilité à la substance Hémorragie, obstruction ou perforation gastro-intestinale Phéochromocytome Antécédents de dyskinésies tardives dues aux neuroleptiques Epilepsie Maladie de Parkinson Antécédents récents de rectite ou de rectorragie Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH cytochrome-b5 réductase

	Antihistaminique H1	Antagonistes D2		
	Diménhydrinate Nausicalm®	Métopimazine (Vogalène®, Vogalib®)	Dompéridone (Motilium®)	Métoclopramide (Primperan®, Prokinyl LP®)
<b>Effets secondaires</b>	Sédation, somnolence Sécheresse de la bouche Baisse de la vigilance	A forte dose ou en traitement prolongé, effet des neuroleptiques : somnolence	Gynécomastie, aménorrhées, troubles extrapyramidaux (rares) Allongement QT, troubles du rythme ventriculaire	A forte dose ou en traitement prolongé, effet des neuroleptiques : somnolence, dyskinésies, hyperprolactinémie, gynécomastie... Céphalées, vertiges, diarrhées, insomnie (rares) Allongement QT
<b>Interactions</b>	Alcool (association déconseillée) Autres médicaments dépresseurs du SNC et autres médicaments atropiniques (association à prendre en compte)	Neuroleptiques (effets centraux additifs) Autres médicaments sédatifs Alcool Lévodopa et agonistes dopaminergiques (effets opposés)	Inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4 (CI) Médicaments allongeant le QT (CI)	Agonistes dopaminergiques et lévodopa (CI) Anticholinergiques Neuroleptiques Alcool
<b>IR et IH</b>	Utilisation avec prudence (risque d'accumulation)	Risque de surdosage éventuel (pas de passage de la BHE)	IR : diminution de posologie IH modérée et sévère : CI	Diminution de posologie

**Tableau 9** : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique du diménhydrinate, de la métopimazine, de la dompéridone et du métoclopramide (19,36,54)

### 3.1.3.2 Mal des transports

Le **mal des transports**, appelé aussi cinétose ou naupathie, est une pathologie fréquente et bénigne qui se caractérise par une sensation nauséuse (appelée couramment « mal de mer ») accompagnant un déplacement en mer, en avion, en train ou en voiture. Les symptômes diminuent progressivement et rapidement dès que le voyage est terminé. Le mal des transports est très fréquent chez les enfants et s'améliore souvent à l'adolescence (55).

Les symptômes peuvent comprendre des signes végétatifs (pâleur, sueurs froides, sensation de malaise général, nausées pouvant aller jusqu'aux vomissements) et des signes neurologiques (céphalées, somnolence, incoordination motrice, torpeur) (55).

Il n'existe pas de recommandations officielles pour la prise en charge du mal des transports. Néanmoins, des conseils hygiéno-diététiques devront être proposés avant tout traitement médicamenteux (55).

Les médicaments allopathiques indiqués dans le traitement du mal des transports sont les **antihistaminiques H1 de première génération** (diphénhydramine, diménhydrinate et méclozine) et la **scopolamine**, un anticholinergique (**Tableau 10**). Les antihistaminiques H1 sont disponibles sans prescription médicale en pharmacie. La scopolamine, en revanche, est un médicament à prescription médicale obligatoire (liste I) (19).

Dans son avis du 25 janvier 2017, la Commission de la Transparence de la HAS juge le SMR de la méclozine, dans le traitement symptomatique du mal des transports, insuffisant compte-tenu de son rapport efficacité/effets indésirables moyen et compte-tenu du fait qu'il s'agit d'un traitement symptomatique d'un trouble sans gravité (le mal des transports n'entraîne en effet, en règle générale, ni complications graves, ni handicap) (56).

Il n'existe pas de SMR disponible pour les autres spécialités utilisées dans le traitement du mal des transports (19).

Le tableau suivant (**Tableau 10**) compare les principales caractéristiques de chaque molécule utiles dans le choix du médicament :

	Antihistaminiques H1			Atropinique
	Diphénhydramine Nautamine®	Diménhydrinate Mercalm®, Nausicalm®	Méclozine Agyrax®	Scopolamine Scopoderm TTS®
<b>Indication</b>	Prévention et traitement du mal des transports			Prévention des symptômes du mal des transports
<b>Voie d'administration</b>	Orale			Cutanée, derrière l'oreille (dispositif transdermique)
<b>Enfant</b>	A partir de 2 ans	A partir de 2 ans (formes adaptées)		A partir de 15 ans (CI avant)
<b>Sujet âgé</b>	Utilisation avec prudence			Possible mais plus forte sensibilité aux effets indésirables
<b>Grossesse et allaitement</b>	Grossesse : possible Allaitement : préférable de suspendre l'allaitement en cas de prise répétée (reprise possible après 2 demi-vies), pas de suspension nécessaire en cas de prise unique			Déconseillé
<b>Contre-indications</b>	Glaucome par fermeture de l'angle Rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques Hypersensibilité aux antihistaminiques			Glaucome par fermeture de l'angle Rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques Hypersensibilité à la substance
<b>Effets secondaires les plus fréquents</b>	Sédation, somnolence Sécheresse de la bouche Baisse de la vigilance			Somnolence Sensation de vertige Troubles de l'accommodation (vision floue, myopie, mydriase) Sécheresse buccale
<b>Interactions</b>	Alcool (association déconseillée) Autres médicaments déprimeurs du SNC et autres médicaments atropiniques (association à prendre en compte, CI pour la méclozine)			
<b>IR et IH</b>	Utilisation avec prudence chez l'insuffisant rénal et hépatique (risque d'accumulation)			Utilisation avec précaution chez l'insuffisant rénal et hépatique

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique de la diphénhydramine, du diménhydrinate, de la méclozine et de la scopolamine (19,36)

### 3.1.3.3 Nausées et vomissements gravidiques

Les **nausées et vomissements de grossesse** ou **gravidiques** sont très fréquents en début de grossesse et disparaissent le plus souvent après le premier trimestre (entre la 16<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée).

Dans la plupart des cas ils surviennent le matin à jeun. Pour certaines femmes les nausées se manifestent uniquement par un manque d'appétit ou par un dégoût de certains aliments (52,57).

A ce jour il n'existe pas de recommandations officielles en France pour la pratique clinique relative à la prise en charge médicamenteuse des nausées et vomissements spécifiques à l'état de grossesse.

Néanmoins le CRAT, sur la base d'une combinaison des données de sécurité et d'efficacité (essais cliniques menés chez les femmes enceintes présentant des nausées et/ou vomissements gravidiques), recommande en première intention l'utilisation soit de la **doxylamine seule** (Donormyl®, Lidène®), soit de la **doxylamine associée à la vitamine B6** (Cariban®, Xonvea®), soit le **métoclopramide** (Primperan®, Prokinyl®).

L'utilisation des spécialités Donormyl® et Lidène® dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques est une utilisation hors AMM. En revanche, les spécialités Cariban® et Xonvea® sont indiquées spécifiquement dans le « traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse qui ne répondent pas au traitement classique » (19,36,57).

Le tableau suivant (**Tableau 11**) compare les principales caractéristiques de chaque molécule utiles dans le choix du médicament :

	<b>Doxylamine</b> et <i>vitamine B6</i> Cariban® et Xonvea®	<b>Métoclopramide</b> Primperan®, Prokinyl®
<b>Indication</b>	Traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse qui ne répondent pas au traitement classique  <i>Restriction d'utilisation : l'association doxylamine/sulfate de pyridoxine n'a pas été étudiée dans le cas de l'hyperémèse gravidique</i>	Traitement symptomatique des nausées et vomissements
<b>Voie d'administration</b>	Orale	Orale Rectale IV, IM (injectable)
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre antihistaminique dérivé de l'éthanolamine Porphyrie	Hypersensibilité à la substance Hémorragie, obstruction ou perforation gastro-intestinale Phéochromocytome Antécédents de dyskinésies tardives dues aux neuroleptiques Epilepsie Maladie de Parkinson Antécédents récents de rectite ou de rectorragie Antécédent connu de méthémoglobinémie avec le métoclopramide ou de déficit en NADH cytochrome-b5 réductase
<b>Effets secondaires</b>	Somnolence Bouche sèche Constipation Rétention urinaire	A forte dose ou en traitement prolongé, effet des neuroleptiques : somnolence, dyskinésies, hyperprolactinémie, gynécomastie... Céphalées, vertiges, diarrhées, insomnie (rares) Allongement du QT
<b>Interactions</b>	Inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) et inhibiteurs puissants du cytochrome 3A4 (CI) Autres médicaments anticholinergiques Autres médicaments sédatifs	Agonistes dopaminergiques et lévodopa (CI) Anticholinergiques Neuroleptiques Alcool
<b>IR et IH</b>	Adaptation de posologie nécessaire	

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique de la doxylamine (associée à la vitamine B6) et du métoclopramide (19)

### 3.1.4 Insomnie

#### 3.1.4.1 Insomnie de l'adulte

L'**insomnie** est définie par le patient comme une sensation de sommeil insuffisant et/ou de mauvaise qualité. Elle concerne 10 à 15% de la population générale avec une fréquence qui augmente avec l'âge. On distingue l'insomnie occasionnelle et transitoire (insomnie aiguë) de l'insomnie chronique (58–60).

L'**insomnie aiguë** peut durer d'une nuit à quelques semaines. Elle est souvent liée à des événements physiques ou psychiques (maladie aiguë, décalage horaire, bruit, lumière, modification de la température ambiante, stress...). Elle peut évoluer vers une insomnie chronique (58–60).

L'**insomnie chronique** est définie par des troubles au moins 3 nuits par semaine pendant plus de 3 mois. Elle est souvent due à une cause médicale générale (affection neurologique, endocrinopathie, cardiopathie...) ou psychiatrique (anxiété, dépression...) (58–60).

Le diagnostic d'insomnie est posé par le médecin après un interrogatoire qui doit porter sur l'ensemble du cycle veille-sommeil du patient (58).

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est multiple : prévenir le passage à la chronicité en cas d'insomnie aiguë, prévenir les complications personnelles et sociales de l'insomnie (fatigue, manque d'énergie, difficultés de concentration, irritabilité...) et prévenir un éventuel abus médicamenteux (58).

La prise en charge thérapeutique (**Figure 25**) doit toujours débiter par des **conseils d'hygiène du sommeil** en première intention que ce soit pour une insomnie chronique ou aiguë (58).

En cas d'insomnie aiguë (**Figure 25**), après évaluation de la gêne et des troubles diurnes suite à la mise en place des conseils d'hygiène, un traitement médicamenteux ne sera mis en place qu'en cas de retentissement diurne gênant pour le patient. Dans le cas contraire une simple réassurance du patient est nécessaire en lui rappelant que l'insomnie n'est pas une maladie grave et que les règles d'hygiène sont suffisantes (58).

Si un traitement médicamenteux est nécessaire il devra être pris sur la plus courte durée possible sans dépasser 4 semaines. Après 2 à 4 semaines une réévaluation du traitement est indispensable (58).

Pour les insomnies chroniques (**Figure 25**), en plus de l'évaluation de la gêne et des troubles diurnes il faudra aussi rechercher les troubles associés qui peuvent être responsables de l'insomnie (maladie, prises médicamenteuses associées comme les corticoïdes, toxiques comme la nicotine, la caféine, l'alcool...). Dans ce cas un traitement spécifique de ces troubles ou une consultation spécialisée en centre du sommeil devra être mise en place (58).

En revanche, si aucune cause spécifique n'explique l'insomnie chronique, les thérapies comportementales et cognitives (TCC) constituent le traitement de première intention. Le traitement hypnotique médicamenteux arrive en seconde intention et devra être là aussi de courte durée (maximum 4 semaines). Une réévaluation de l'efficacité du traitement choisi est ensuite réalisée. En cas d'amélioration de l'insomnie il faudra discuter de l'arrêt du traitement. En cas d'inefficacité un changement de traitement ou l'association du traitement médicamenteux aux thérapies psycho-comportementales est recommandée. Enfin, en cas d'inefficacité après 6 à 12 mois une consultation en centre du sommeil est nécessaire (58).

Que ce soit pour l'insomnie chronique ou aiguë, le **traitement médicamenteux hypnotique** de première intention est constitué des **benzodiazépines** (lormétazéпам, loprazolam, nitrazéпам, estazolam) et **apparentés** (zolpidem et zopiclone). La mélatonine à libération prolongée (LP) est également indiquée chez les patients de 55 ans et plus pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire avec sommeil de mauvaise qualité (insomnie chronique) pendant une durée de 3 à 12 semaines (58).

Les **antihistaminiques H1 de première génération**, utilisés dans le traitement de l'insomnie de l'adulte (doxylamine, prométhazine et alimémazine), ne sont pas des traitements de première intention. De plus ils ne possèdent pas l'AMM dans les insomnies chroniques mais uniquement dans les insomnies occasionnelles et/ou transitoires de l'adulte (*cf 2.4.4*). La doxylamine est un médicament disponible sans ordonnance à l'officine. Il n'existe pas de SMR pour les spécialités à base de doxylamine (Donormyl® et Lidène®). Pour la prométhazine (Phenergan®) la HAS estime que le SMR est faible dans le traitement des insomnies occasionnelles et transitoires dans son avis du 18 novembre 2020. Pour l'alimémazine (Théralène®) le SMR est également jugé faible par la HAS (avis du 19 octobre 2016) (58,61,62).

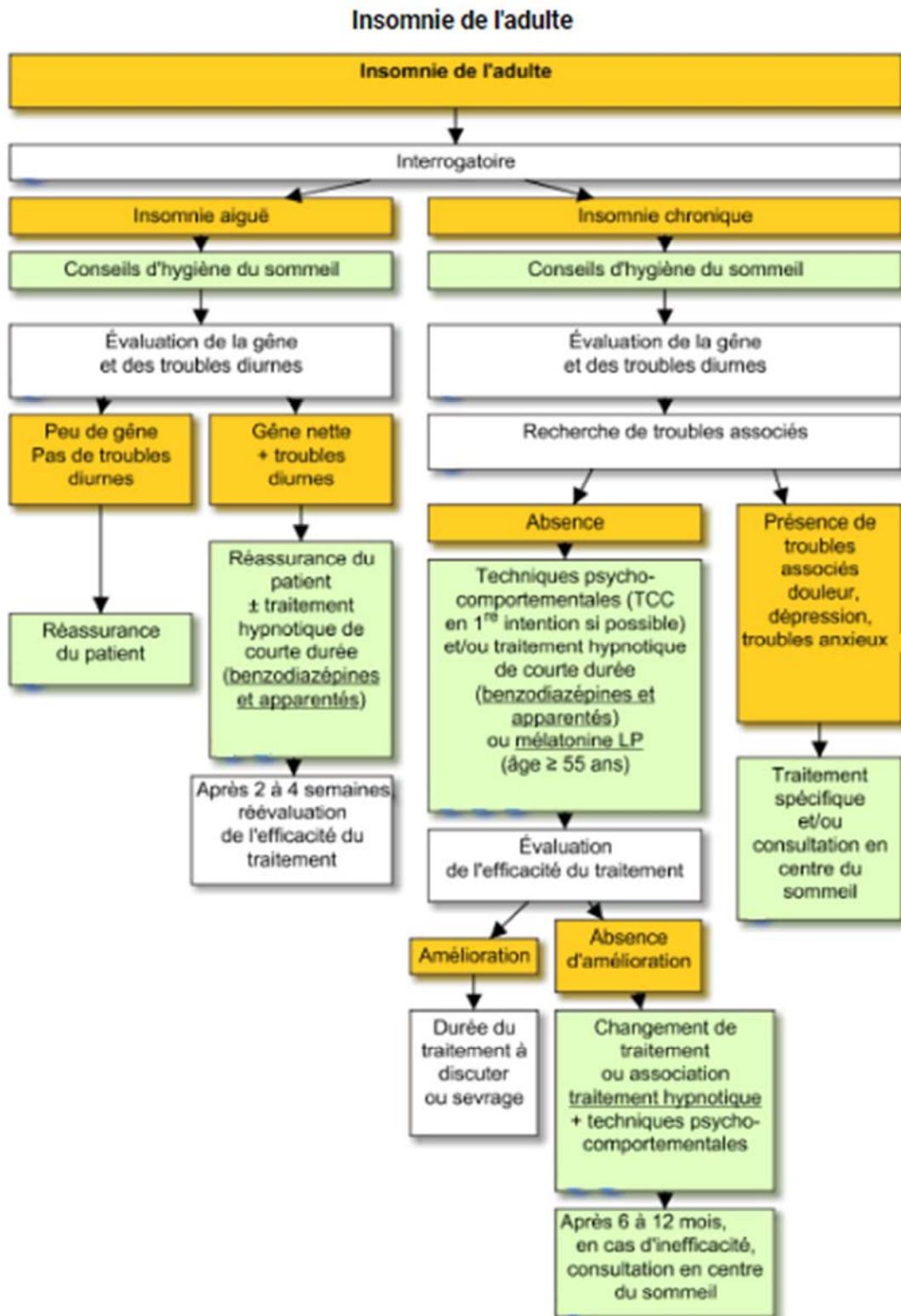


Figure 25 : Prise en charge de l'insomnie de l'adulte (VidalRecos) (58)

### 3.1.4.2 Insomnie de l'enfant

Chez l'enfant et l'adolescent les insomnies sont très fréquentes puisqu'elles concernent 20 à 30% des enfants de moins de 6 ans, 10% des 6-12 ans et 20% des adolescents. Chez l'enfant il est important de distinguer les troubles de l'initiation du sommeil (troubles de l'endormissement, opposition au coucher, pleurs...) des troubles du maintien du sommeil (réveils nocturnes récurrents ou prolongés) (63).

La prise en charge thérapeutique doit concerner tout enfant dont l'insomnie retentit de façon significative sur la vie quotidienne (difficultés scolaires, d'apprentissage, troubles émotionnels, fatigue, somnolence diurne...). Comme pour les adultes, l'objectif de la prise en charge est multiple : amélioration de la qualité du sommeil, de la qualité de vie de l'enfant et de son entourage, prévention du passage à la chronicité et prévention du retentissement diurne de l'insomnie (63).

La prise en charge (**Figure 26**) débute par un interrogatoire (avec agenda du sommeil établi par les parents sur une à deux semaines) ainsi qu'un examen clinique visant à éliminer une cause organique ou une parasomnie (63).

Les types d'insomnie diffèrent ensuite selon l'âge :

- De 0 à 3 ans : il s'agit souvent d'une insomnie conditionnée avec le plus fréquemment des troubles de l'initiation du sommeil (par exemple conditionnement à la présence d'un des parents pour s'endormir) ;
- De 4 à 10 ans : l'insomnie se manifeste souvent par une opposition au coucher qui peut être liée à une anxiété et des réveils nocturnes ;
- De 11 à 15 ans : le type d'insomnie se rapproche de celle de l'adulte (insuffisance de sommeil) avec possibilité également d'un retard de phase (décalage de l'heure de coucher conduisant à un retard de phase de sommeil) (63).

Quel que soit l'âge, le traitement de première intention est un **traitement comportemental**. Le cas particulier du retard de phase sera en revanche traité par chronothérapie avec ou sans luminothérapie (63).

Le traitement médicamenteux n'arrive qu'en seconde intention, après échec du traitement comportemental. Il doit être exceptionnel et bref (2 semaines maximum). Les seules molécules qui ont l'AMM sont des **antihistaminiques H1 de première génération** (alimémazine et hydroxyzine) (63).

Leur indication est très précise : « traitement des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher) après échec des mesures comportementales seules » (cf 2.4.4) (19).

Dans son avis du 3 mai 2017 la HAS considère que le SMR des spécialités Atarax® sirop et comprimés chez l'enfant reste faible dans les troubles de l'endormissement. Elle évalue le rapport efficacité/effets indésirables à moyen notamment en raison des effets indésirables de la molécule (sommolence, confusion, effets atropiniques) et le risque d'allongement de l'intervalle QT (64).

Il n'existe pas de SMR pour les spécialités à base d'alimémazine dans cette indication (19).



Figure 26 : Prise en charge de l'insomnie chez l'enfant (VidalRecos) (63)

### 3.1.5 Anxiété (trouble anxieux généralisé)

L'**anxiété** est une réaction physiologique normale à la crainte d'un danger ou d'un stress de la vie quotidienne. Elle devient pathologique lorsqu'elle est une source de détresse chronique, invalidante et incontrôlable pour l'individu en raison de l'intensité de sa symptomatologie (65,66).

On distingue plusieurs formes cliniques d'anxiété : le **trouble anxieux généralisé** (TAG), le trouble panique avec ou sans agoraphobie, l'anxiété sociale, la phobie spécifique, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et l'état de stress post-traumatique. L'anxiété se manifeste souvent par deux composantes, une somatique (troubles cardiovasculaires, digestifs, respiratoires...) et une psychique (inquiétude, sentiment de danger, perte de contrôle...) (67).

Le TAG se caractérise par la présence quotidienne, pendant plus de 6 mois, de symptômes précis : anxiété excessive, persistante et irrationnelle touchant la plupart des situations de la vie quotidienne, difficultés majeures à « se raisonner » et à contrôler ses préoccupations excessives. A ces symptômes s'ajoutent au moins trois des six éléments suivants : agitation, fatigabilité, difficultés de concentration et trous de mémoire, irritabilité, myalgies et troubles du sommeil. La prévalence du TAG est estimée à 4% dans la population générale française.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est la disparition du trouble anxieux ou du moins son contrôle à un niveau permettant la poursuite d'une vie normale ainsi que la prévention et le traitement des comorbidités souvent associées (alcoolisme, dépression...) (65,66).

Selon les recommandations, la prise en charge (**Figure 27**) doit débuter par la recherche et l'exclusion d'éventuelles comorbidités somatiques ou psychiatriques (alcoolisme, dépression...) nécessitant un traitement spécifique (65).

Le traitement de première intention est la mise en place de mesures hygiéno-diététiques adaptées (diminution de la consommation de café, d'alcool, de tabac, pratique d'une activité physique régulière...) (65).

En cas d'inefficacité et après réévaluation au bout de quelques semaines, le traitement de deuxième intention est la prise en charge psychothérapeutique avec de préférence la TCC ou la mise en place d'un traitement médicamenteux en cas d'échec de la psychothérapie. Le traitement médicamenteux peut également être mis en place d'emblée pour les formes graves de la maladie (65).

Le traitement médicamenteux de première intention se compose au choix d'ISRS, l'**escitalopram** et la **paroxétine**, ou d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) avec la **venlafaxine** (65).

Les **benzodiazépines** ne constituent pas un traitement de fond du TAG. Elles sont recommandées en association au traitement de fond de première intention, de manière ponctuelle et discontinuée afin de soulager à court terme les symptômes invalidants. La buspirone représente une alternative aux benzodiazépines chez les patients qui présentent un risque de dépendance. Les antidépresseurs imipraminiques sont utilisés hors AMM dans le traitement des formes résistantes aux stratégies classiques (65).

En cas de persistance des troubles 6 à 12 mois après initiation du traitement ou dans les semaines suivant son arrêt la prise en charge devra requérir une prise en charge spécialisée (65).

Les traitements médicamenteux de première intention (paroxétine, escitalopram et venlafaxine) agissent après une durée de 2 à 4 semaines. Les patients doivent être traités pendant une durée suffisante (en général 6 mois ou plus). Dans tous les cas le traitement devra être arrêté progressivement sur une période d'une à deux semaines afin de réduire les risques de symptômes de sevrage (65).

L'**hydroxyzine**, seul antihistaminique H1 indiqué dans le traitement des « troubles mineurs de l'anxiété chez l'adulte » n'est pas un médicament de première intention. Toutefois, dans son avis du 3 mai 2017, la HAS considère que le SMR de la spécialité Atarax® (forme comprimé et sirop) reste important dans l'indication de l'AMM. Elle rappelle notamment qu'il s'agit d'un traitement symptomatique, que le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités est moyen et qu'il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant un rapport bénéfice/risque à court terme plus favorable dans cette indication (64). Ceci s'explique notamment par ses effets secondaires sédatifs et atropiniques ainsi que par le risque notable d'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme qui impose de nombreuses contre-indications (65).

D'après le guide de prise en charge des affections longue durée (ALD), portant sur les troubles anxieux graves, la HAS précise que, comme pour les benzodiazépines, l'hydroxyzine ne doit pas être utilisée en traitement de fond mais en complément du traitement de fond, sur des périodes courtes d'exacerbation anxieuse (**Tableau 12**) (67).

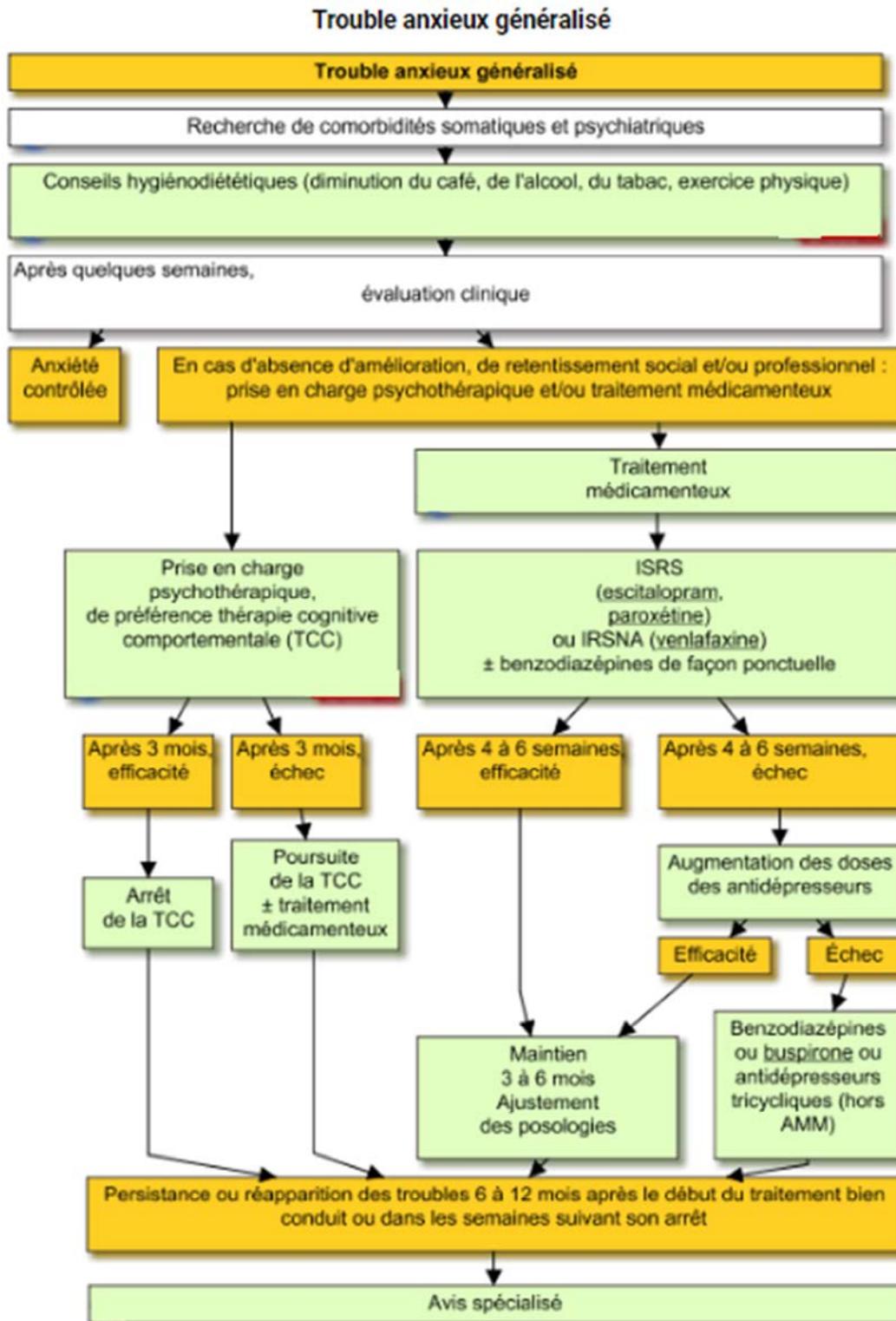


Figure 27 : Prise en charge du TAG (VidalRecos) (65)

	<b>Benzodiazépines anxiolytiques</b>	<b>Antihistaminique H1</b>
	<b>Clotiazépam</b> (Véran®), <b>Oxazépam</b> (Seresta®), <b>Alprazolam</b> (Xanax®), <b>Lorazépam</b> (Temesta®), <b>Bromazépam</b> (Lexomil®), <b>Clobazam</b> (Urbanyl®), <b>Clorazépate dipotassique</b> (Tranxene®), <b>Loflazépate d'éthyle</b> (Victan®), <b>Prazépam</b> (Lysanxia®), <b>Diazépam</b> (Valium®)	<b>Hydroxyzine</b> (Atarax®)
<b>Indication</b>	TTTS des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes	Manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte
<b>Sujet âgé</b>	Utilisation avec prudence (plus grande sensibilité aux effets indésirables notamment) et réduction de dose BZD à longue demi-vie : inappropriées (sur-risque iatrogénique)	Non recommandé, plus grande sensibilité aux effets indésirables Adaptation de posologie nécessaire : max 50 mg/jour
<b>Grossesse et allaitement</b>	<u>Grossesse</u> : possible si nécessaire (oxazépam en priorité sinon clorazépate, diazépam ou prazépam) <u>Allaitement</u> : oxazépam possible si nécessaire (autres BZD : préférable de ne pas les utiliser)	<u>Grossesse</u> : possible si nécessaire <u>Allaitement</u> : à éviter (alternatives préférables)
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité aux BZD Insuffisance respiratoire Apnées du sommeil Myasthénies IH sévère Porphyries	Hypersensibilité à la substance Risque de glaucome par fermeture de l'angle Rétention urinaire liée à des troubles urétrorprostatiques Porphyrie Allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT ou facteurs de risque d'allongement du QT (comédications, hypokaliémie...)
<b>Effets indésirables</b>	Somnolence Difficultés de concentration Amnésie antérograde Hypotonie Sensations ébrieuses Confusion ou réactions paradoxales (rares) Tolérance et risque de dépendance physique et psychique pouvant entraîner un syndrome de sevrage à l'arrêt (utilisation prolongée et/ou forte dose)	Somnolence Céphalées Fatigue Sécheresse de la bouche
<b>Interactions</b>	Alcool (association déconseillée) Autres médicaments dépresseurs du SNC notamment opioïdes (association à prendre en compte)	Médicaments allongeant le QT et/ou induisant des torsades de pointe (CI) Alcool (association déconseillée) Médicaments hypokaliémiant, bradycardisant et inhibiteurs puissants de l'alcool déshydrogénase et des cytochromes 3A4/5 (association faisant l'objet de précautions d'emploi) Autres médicaments atropiniques et médicaments dépresseurs du SNC (association à prendre en compte)
<b>Demi-vie</b>	De 4 à 150 heures (selon les molécules)	13-20h (adulte), 29h (sujet âgé)
<b>IR et IH</b>	Adaptation de posologie (réduction de posologie)	Diminution de posologie de moitié en cas d'IR ou d'IH sévères

Tableau 12 : Comparaison des principales caractéristiques utiles en clinique des benzodiazépines et de l'hydroxyzine (19,36,68)

### 3.1.6 Crise vertigineuse

Le **vertige** « **vrai** » est un symptôme subjectif fréquent (une personne sur sept dit en avoir ressenti au moins une fois dans sa vie) caractérisé par une illusion de mouvement du patient par rapport à son environnement ou de l'environnement par rapport au patient et qui se traduit le plus souvent par une impression de rotation ou de déplacement linéaire. Il s'accompagne fréquemment de signes neurovégétatifs tels que des nausées et vomissements ou des sueurs. Il ne doit pas être confondu avec le malaise lipothymique (appelé aussi « sensation vertigineuse ») ou avec le vertige des hauteurs qui est en réalité un vertige phobique. La présence de vertiges vrais impose la recherche d'un **syndrome vestibulaire** par le médecin (69–71).

Le vertige vrai résulte d'un dysfonctionnement du système vestibulaire qui s'explique par une discordance entre les informations reçues par les récepteurs du système vestibulaire et les informations proprioceptives et visuelles (69,70).

Le **système vestibulaire périphérique (Figure 28)** est constitué du labyrinthe postérieur sensible aux positions et aux déplacements de la tête dans les trois plans de l'espace. Les informations reçues par les capteurs vestibulaires du système périphérique sont ensuite intégrées dans les noyaux vestibulaires du tronc cérébral via le nerf cochléo-vestibulaire (**système vestibulaire central**). Le système vestibulaire participe à trois fonctions principales via trois réseaux de neurones : l'orientation spatiale et la perception du mouvement (voie vestibulo-corticale), la stabilisation du regard (voie vestibulo-oculomotrice) et la stabilisation posturale (voie vestibulo-spinale). Autrement dit, le système vestibulaire permet de contrôler les mouvements réflexes de la tête, du cou, du tronc et des yeux, de contrôler l'équilibre postural à la fois statique et dynamique et de maintenir une image stable sur la rétine pendant le mouvement (69,70).

Par conséquent, la présence d'un syndrome vestibulaire associe trois signes : un vertige, un nystagmus (mouvements oculaires involontaires faits de secousses de directions opposées et plus ou moins rythmées) et une ataxie vestibulaire (ataxie posturale avec troubles de la coordination des mouvements au niveau des membres du tronc et conservation de la force musculaire). Des signes végétatifs de type nausées, vomissements et sueurs sont très fréquemment associés (69,70).

Ces différents éléments sont illustrés dans le schéma suivant (**Figure 28**) :

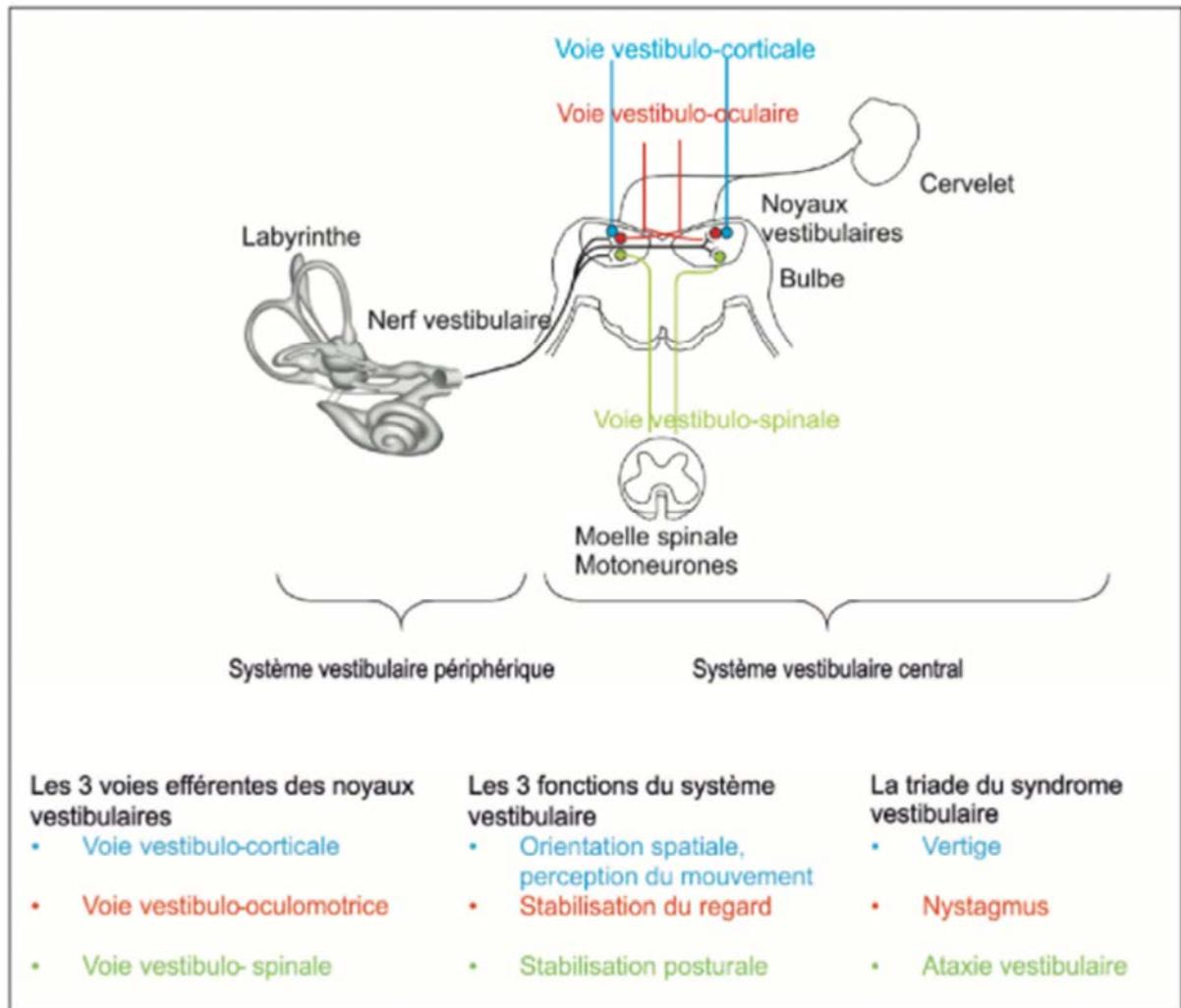


Figure 28 : Représentation schématique des voies vestibulaires périphériques et centrales, de leurs fonctions et des symptômes du syndrome vestibulaire (70)

Les étiologies des vertiges sont variables en fonction des zones vestibulaires atteintes. L'examen clinique réalisé par le médecin (interrogatoire, examen vestibulaire, otologique et neurologique) doit permettre de confirmer ou non la présence d'un syndrome vestibulaire, de déterminer s'il s'agit d'un syndrome vestibulaire d'origine centrale ou périphérique ainsi que le type de vertige (69,70).

En effet, on distingue plusieurs types de vertiges :

- Les vertiges positionnels paroxystiques (VPP), d'une durée de quelques secondes et récurrents ;
- Le vertige inaugural transitoire qui dure moins d'une heure ;
- Le grand vertige inaugural qui se manifeste sur plusieurs heures ;
- Les vertiges récurrents sous forme de crises répétées de plusieurs minutes à quelques heures (69,70).

Les différents types de vertiges et leurs étiologies sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 13**):

Type de vertige	Etiologies	Atteinte vestibulaire concernée
VPP <u>Durée</u> : quelques secondes	Etiologie la plus fréquente : <b>vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB)</b>	Labyrinthe vestibulaire
Vertige inaugural transitoire <u>Durée</u> : quelques minutes à moins d'une heure	Accident ischémique transitoire (AIT)	Voies vestibulaires centrales
Grand vertige inaugural <u>Durée</u> : plusieurs heures	Névrite vestibulaire	Nerf vestibulaire
	Accident vasculaire ischémique ou hémorragique	Voies vestibulaires centrales
Vertiges récurrents <u>Durée</u> : quelques minutes à plusieurs heures sous forme de crises répétées	Maladie de Ménière	Labyrinthe vestibulaire
	Vertige itératif ou « ménièriforme »  Récurrence de grandes crises vertigineuses sans atteinte cochléaire contrairement à la maladie de Ménière	
	Schwannome vestibulaire  Tumeur bénigne développée aux dépens des cellules de Schwann du nerf vestibulaire	Nerf vestibulaire
	Migraine	Voies vestibulaires centrales

Tableau 13 : Principales étiologies et atteintes vestibulaires concernées pour chaque type de vertige (69,70)

Parmi ces différents types de vertiges, le VPPB est la forme la plus fréquente (plus de 25% des vertiges) notamment chez les sujets âgés. C'est un vertige rotatoire de forte intensité, d'apparition brutale lors des changements de position de la tête. Il est dû au déplacement des otolithes, petits cristaux situés au niveau de l'appareil vestibulaire (69,72).

Tout patient atteint de vertiges vrais, qu'ils soient associés ou non à un syndrome vestibulaire, doit pouvoir bénéficier d'un traitement au moins symptomatique de la **crise vertigineuse** et/ou étiologique, s'il est possible. Le traitement de la crise vertigineuse repose sur l'administration d'un médicament antivertigineux associé si besoin à un antiémétique et/ou un anxiolytique (69).

Quatre molécules sont utilisées : l'**acétyl-leucine**, la **méclozine**, la **bétahistine** et le **piracétam** (71). L'acétyl-leucine et la méclozine sont toutes deux indiquées dans le « traitement symptomatique de la crise vertigineuse ». L'indication de la bétahistine est plus spécifique puisqu'elle est indiquée dans le « traitement symptomatique du vertige itératif avec ou sans signe cochléaire ». Le piracétam est indiqué dans « l'amélioration symptomatique des vertiges » (19). Leur mécanisme d'action dans le traitement des vertiges est peu ou partiellement connu (69). A noter cependant que, malgré son action sur le système histaminergique, la bétahistine n'est pas un antihistaminique H1. Elle agirait notamment comme un agoniste partiel des récepteurs H1 et un antagoniste des récepteurs H3 (19).

Au regard des recommandations (**Figure 29**) deux molécules peuvent être utilisées en première intention dans le traitement symptomatique de la crise vertigineuse que ce soient des vertiges liés à une névrite vestibulaire, des vertiges itératifs ou une maladie de Ménière. Il s'agit de l'acétyl-leucine et de la méclozine. Le traitement symptomatique de la crise vertigineuse devra également comprendre un repos au calme (69).

La bétahistine est recommandée en deuxième intention dans le traitement symptomatique des vertiges itératifs et des vertiges de la maladie de Ménière. Le piracétam n'est pas cité dans les recommandations (69).

A noter que dans le cas des VPPB, le traitement repose uniquement sur les manœuvres libératoires réalisées par le médecin (69,72).

Le traitement chirurgical est proposé, en dernière intention dans la maladie de Ménière en cas d'échec du traitement médicamenteux (69).

## Prise en charge d'un vertige périphérique

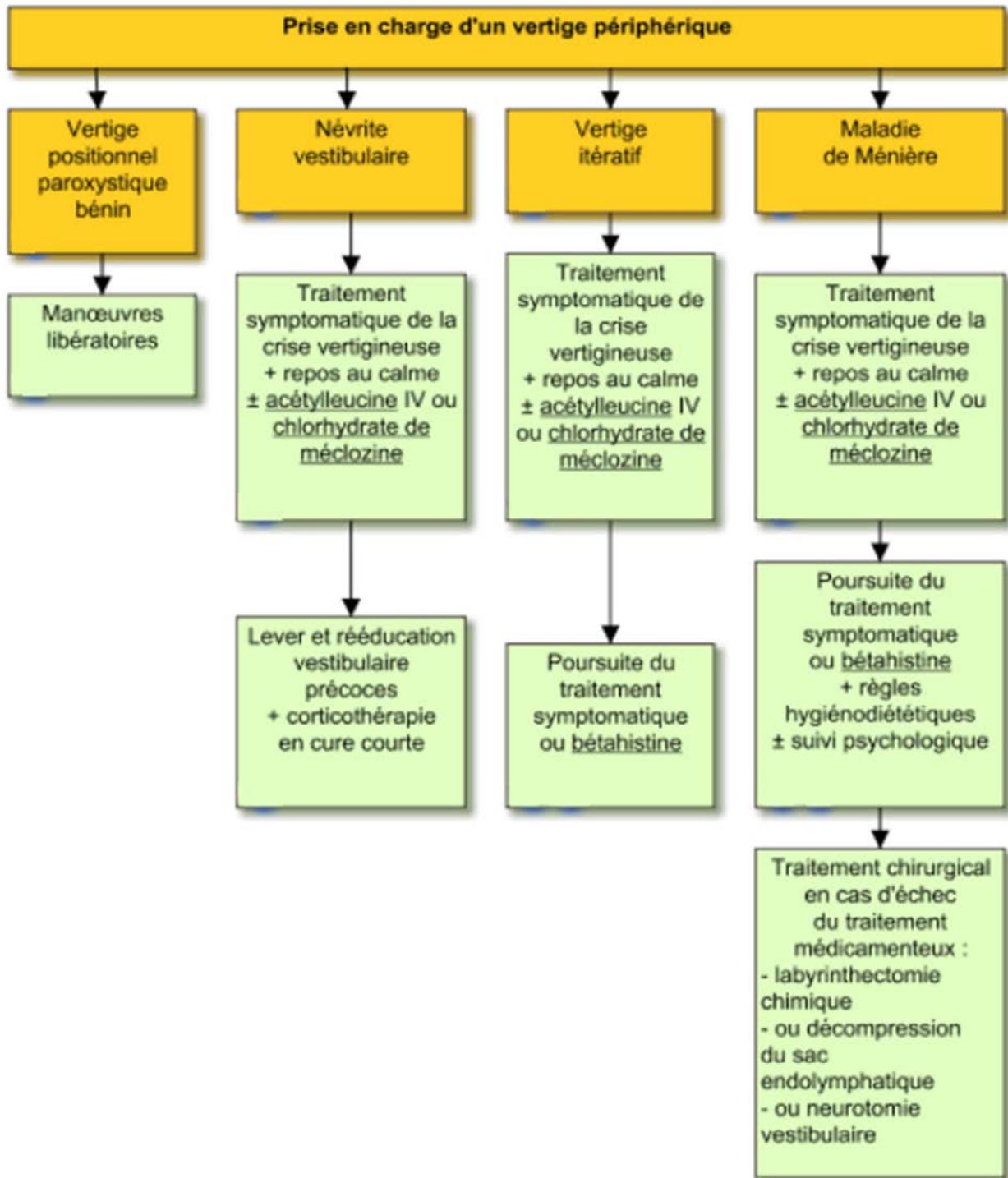


Figure 29 : Prise en charge thérapeutique d'un vertige périphérique (VidalRecos) (69)

Ainsi, le choix du médicament antivertigineux de première intention se fera entre l'acétyl-leucine et la méclozine (**Tableau 14**) (69,71) :

	<b>Méclozine</b> Agyrax®	<b>Acétyl-leucine</b> Tanganil®
<b>Indication</b>	Traitement symptomatique de la crise vertigineuse	
<b>Voie d'administration</b>	Orale	
<b>Enfant</b>	Pas de données	
<b>Sujet âgé</b>	Prudence (plus grande sensibilité aux effets anticholinergiques)	
<b>Grossesse et allaitement</b>	<u>Grossesse</u> : possible <u>Allaitement</u> : préférable de suspendre l'allaitement en cas de prise répétée (reprise possible après 2 demi-vies), pas de suspension nécessaire en cas de prise unique	<u>Grossesse</u> : à éviter mais envisageable (on préférera la méclozine) <u>Allaitement</u> : à éviter mais envisageable
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité à la substance Risque de glaucome par fermeture de l'angle Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrorprostatiques	Hypersensibilité à la substance
<b>Interactions médicamenteuses</b>	Autres médicaments atropiniques et autres médicaments sédatifs (CI) Alcool (association déconseillée)	Pas de données
<b>Effets secondaires</b>	Réactions d'hypersensibilité Sommolence, sédation Effets atropiniques : bouche sèche (le plus fréquent) Nausées, vomissements, vision trouble (rare)	Eruptions cutanées parfois associées à un prurit, urticaire (très rares)
<b>IR et IH</b>	IH : CI IR : pas de modification	Peu de données (absorption rapide)

Tableau 14 : Tableau comparatif des profils de la méclozine et de l'acétyl-leucine (19,36,71)

Ainsi, compte-tenu du profil des deux molécules, l'acétyl-leucine se présente comme le médicament le plus simple d'utilisation dans le traitement symptomatique de première intention de la crise vertigineuse, devant la méclozine. En effet, contrairement à la méclozine, l'acétyl-leucine est dénuée de propriétés atropiniques ou sédatives qui sont à l'origine d'effets indésirables, notamment chez les sujets âgés, ou d'interactions médicamenteuses (**Tableau 14**) (19,71).

De plus, selon le dernier avis de la HAS de 2017, le SMR de la méclozine (Agyrax®) est modéré dans l'indication « traitement symptomatique de la crise vertigineuse » compte-tenu du rapport efficacité/effets indésirables moyen et des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité (56).

### 3.1.7 Toux sèche

La **toux** est un motif de consultation très fréquent en médecine générale. C'est un mécanisme de défense des voies aériennes qui permet l'expectoration des sécrétions bronchiques muqueuses ou purulentes et donc leur épuration.

On distingue la **toux sèche (toux non productive)** de la **toux grasse (toux productive)**. Contrairement à la toux grasse la toux sèche ne s'accompagne pas de l'expulsion de mucosités (glaires). La toux sèche se manifeste souvent par des quintes de toux avec accentuation des symptômes la nuit, en position couchée. Elle est souvent accompagnée de picotements ou d'irritations de la gorge.

De même on distingue la **toux aiguë**, souvent liée à une infection bénigne des voies aériennes supérieures (rhinopharyngite, bronchite...) et d'évolution favorable en 10 à 15 jours, de la **toux chronique** qui dure depuis plus de 8 semaines et qui peut être le symptôme d'une pathologie plus sévère (tuberculose, asthme, BPCO, cancer du poumon...) (73–75).

La toux n'est qu'un symptôme dont il faut rechercher l'étiologie.

Les traitements symptomatiques de la toux ne sont recommandés qu'en cas de toux aiguë et en l'absence de signes de gravité associés (comme par exemple dyspnée intense, fièvre prolongée, amaigrissement...). L'analyse du contexte permet également d'orienter le diagnostic : épidémie saisonnière (par exemple grippe), rhinopharyngite, bronchite, tabagisme... (73)

En cas de toux sèche, un antitussif peut être utilisé sur une courte période. En revanche, la toux grasse est une toux bénéfique qu'il ne faut pas stopper par un antitussif. Chez l'enfant un avis médical est préférable avant l'utilisation d'un traitement antitussif.

Dans tous les autres cas (présence de signes de gravité, de signes pathologiques associés, toux chronique...), le traitement de la toux nécessite une prise en charge spécifique adaptée (**Figure 30**) (73).

## Toux de l'adulte

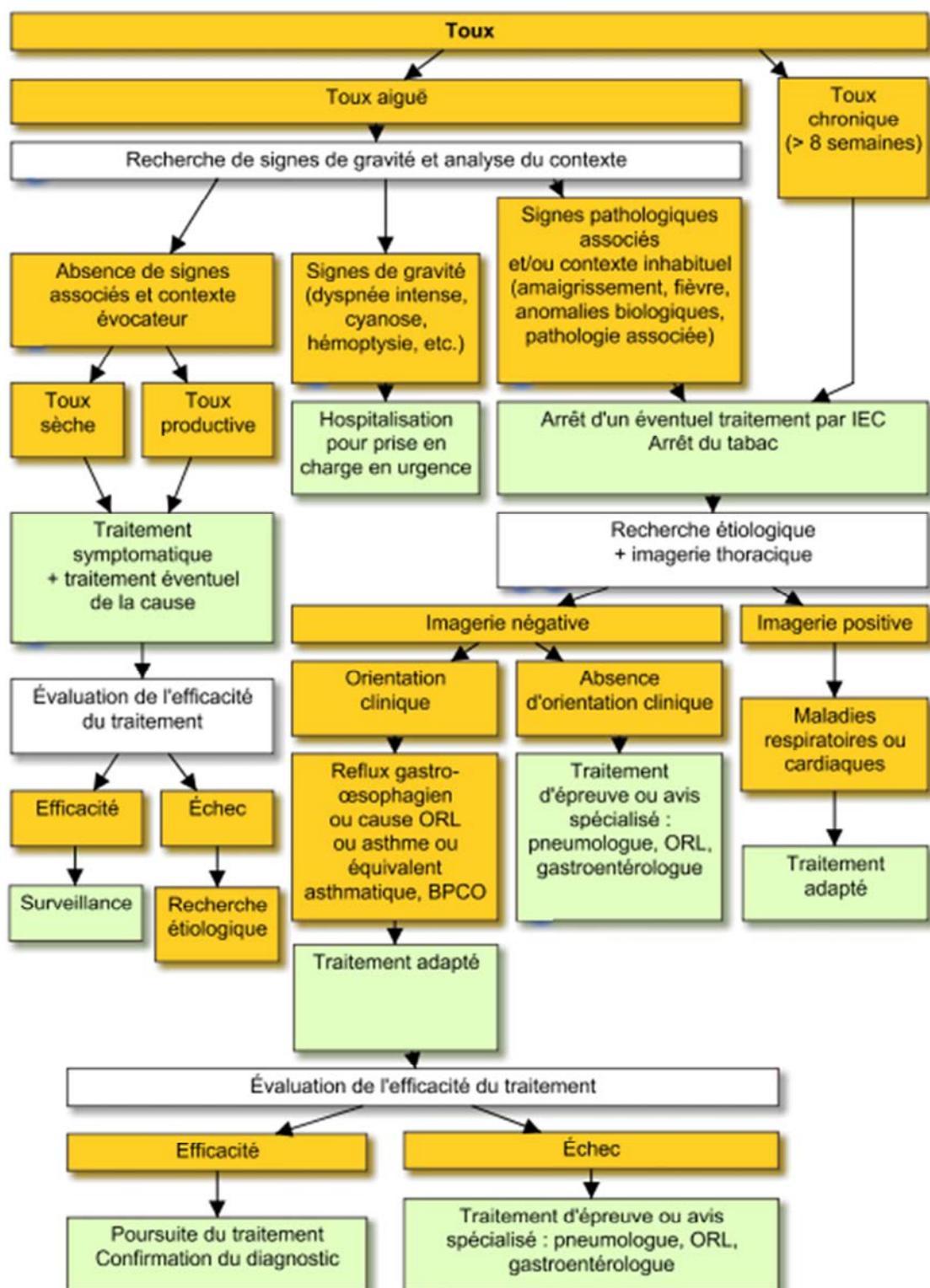


Figure 30 : Toux sèche de l'adulte : recommandations (VidalRecos) (73)

Les **antitussifs** qui peuvent être utilisés dans le traitement symptomatique de courte durée de la toux sèche appartiennent à des classes pharmacologiques différentes.

On distingue les **antitussifs opiacés**, les **antitussifs antihistaminiques anticholinergiques**, les **associations** d'antihistaminiques et d'opiacés et les **autres antitussifs** (74).

Les spécialités pharmaceutiques à base d'antitussifs opiacés sont très nombreuses. Elles ont une AMM dans le traitement symptomatique de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation non productives gênantes. Les molécules utilisées sont le **dextrométhorphan** (Tussidane®, Pulmodexane®...), la **codéine**, seule ou en association à d'autres molécules (Néo-Codion®, Euphon®, Polery®...) la **pholcodine** (Biocalyptol®, Dimetane®) et l'**éthylmorphine** en association à la codéine ou à d'autres substances actives (Tussipax®, Vegetoserum®) (19).

Les antihistaminiques H1 utilisés dans cette même indication sont deux phénothiazines, l'**oxoméazine** et la **prométhazine**. Ils sont commercialisés seuls ou en associations aux antitussifs opiacés ou à d'autres substances actives (19).

Les antitussifs autres sont l'**hélécidine**, l'**oxéladine** et la **pentoxyvérine** (19).

L'association d'un expectorant et d'un antitussif, notamment dans la spécialité Fluisedal® (association prométhazine, polysorbate 20 et benzoate de méglumine), est une aberration puisque leur association est illogique. Cette spécialité n'est donc recommandée (19).

Les caractéristiques utiles en clinique des différents antitussifs, pour le choix du traitement le plus adapté au patient, sont présentées dans le tableau suivant (**Tableau 15**) :

	<b>ANTITUSSIFS OPIACES</b>	<b>ANTITUSSIFS HISTAMINIQUES</b>	<b>ASSOCIATIONS ANTITUSSIFS OPIACES ET ANTI-H1</b>	<b>ANTITUSSIFS AUTRES</b>
	<p><b>Codéine</b>, seule ou en association : Néo-Codion®, Euphon®, Polery®, Paderyl®, Pulmoserum®...</p> <p><b>Dextrométhorphan</b> : Tussidane®, Pulmodexane®, Nodex®...</p> <p><b>Pholcodine</b> : Biocalyptol®, Dimetane®</p> <p><b>Ethylmorphine</b>, seule ou en association : Tussipax®, Vegetoserum®...</p>	<p><b>Oxoméazine</b> : Toplexil®</p> <p><b>Prométhazine</b>, en association : Fluisédal®</p>	<p><b>Chlorphénamine + pholcodine</b> : Broncalène®</p> <p><b>Prométhazine + Noscapine</b> : Tussisedal®</p>	<p><b>Hélicidine</b> : Hélicidine®</p> <p><b>Oxéladine</b> : Paxeladine®</p> <p><b>Pentoxyvérine</b> : Pentoxyverine Clarix®</p>
<b>Indication</b>	TTTS de courte durée des toux sèches/toux d'irritation/toux non productives gênantes	TTTS des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne		TTTS des toux non productives gênantes (hélicidine, oxéladine) TTT de courte durée des toux sèches et d'irritation
<b>Voie d'administration</b>	Voie orale			
<b>Enfant</b>	A partir de 30 mois (dextrométhorphan, pholcodine) A partir de 12 ans (éthylmorphine, codéine, CI avant) <i>(selon les spécialités)</i>	A partir de 2 ans	A partir de 30 mois (Tussisedal®) A partir de 3 ans (Broncalène®) <i>(selon les spécialités)</i>	A partir de 2 ans (hélicidine) A partir de 30 mois et de 15 kg (oxéladine) A partir de 6 ans et de 20 kg (pentoxyvérine)
<b>Sujet âgé</b>	Posologie diminuée de moitié	Prudence (plus grande sensibilité aux effets indésirables)	Posologie diminuée de moitié (Broncalène®) Prudence (Tussisedal®)	Possible
<b>Grossesse et allaitement</b>	<u>Grossesse</u> : déconseillé (pholcodine, éthylmorphine), possible (codéine, dextrométhorphan) <u>Allaitement</u> : CI (tous)	<u>Grossesse</u> : déconseillé <u>Allaitement</u> : déconseillé (oxoméazine), CI (prométhazine)	<u>Grossesse</u> : déconseillé <u>Allaitement</u> : CI	<u>Grossesse</u> : déconseillé, alternatives préférables <u>Allaitement</u> : pas de données, déconseillé

	<b>ANTITUSSIFS OPIACES</b>	<b>ANTITUSSIFS HISTAMINIQUES</b>	<b>ASSOCIATIONS ANTITUSSIFS OPIACES ET ANTI-H1</b>	<b>ANTITUSSIFS AUTRES</b>
	<p><b>Codéine</b>, seule ou en association : Néo-Codion®, Euphon®, Polery®, Paderyl®, Pulmoserum®...</p> <p><b>Dextrométhorphane</b> : Tussidane®, Pulmodexane®, Nodex®...</p> <p><b>Pholcodine</b> : Biocalyptol®, Dimetane®</p> <p><b>Ethylmorphine</b>, seule ou en association : Tussipax®, Vegetoserum®...</p>	<p><b>Oxoméazine</b> : Toplexil®</p> <p><b>Prométhazine</b>, en association : Fluisédal®</p>	<p><b>Chlorphénamine + pholcodine</b> : Broncalène®</p> <p><b>Prométhazine + Noscapine</b> : Tussisedal®</p>	<p><b>Hélicidine</b> : Hélicidine®</p> <p><b>Oxéladine</b> : Paxeladine®</p> <p><b>Pentoxyvérine</b> : Pentoxyverine Clarix®</p>
<b>Contre-indications</b>	<p>Hypersensibilité à la substance active</p> <p>Insuffisance respiratoire</p> <p>Toux de l'asthmatique</p> <p>Métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome 2D6 (codéine, éthylmorphine)</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active</p> <p>Antécédents d'agranulocytose</p> <p>Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques</p> <p>Risque de glaucome par fermeture de l'angle</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active</p> <p>Insuffisance respiratoire</p> <p>Toux de l'asthmatique</p> <p>Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques</p> <p>Risque de glaucome par fermeture de l'angle</p> <p>Antécédents d'agranulocytose (Tussisedal®)</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active</p> <p>Pentoxyvérine : insuffisance respiratoire, toux de l'asthmatique, risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques</p>

	<b>ANTITUSSIFS OPIACES</b>	<b>ANTITUSSIFS HISTAMINIQUES</b>	<b>ASSOCIATIONS ANTITUSSIFS OPIACES ET ANTI-H1</b>	<b>ANTITUSSIFS AUTRES</b>
	<p><b>Codéine</b>, seule ou en association : Néo-Codion®, Euphon®, Polery®, Paderyl®, Pulmoserum®...</p> <p><b>Dextrométhorphane</b> : Tussidane®, Pulmodexane®, Nodex®...</p> <p><b>Pholcodine</b> : Biocalyptol®, Dimetane®</p> <p><b>Ethylmorphine</b>, seule ou en association : Tussipax®, Vegetoserum®...</p>	<p><b>Oxoméazine</b> : Toplexil®</p> <p><b>Prométhazine</b>, en association : Fluisédal®</p>	<p><b>Chlorphénamine + pholcodine</b> : Broncalène®</p> <p><b>Prométhazine + Noscapine</b> : Tussisedal®</p>	<p><b>Hélicidine</b> : Hélicidine®</p> <p><b>Oxéladine</b> : Paxeladine®</p> <p><b>Pentoxyvérine</b> : Pentoxyverine Clarix®</p>
<b>Effets indésirables</b>	Constipation, nausées, vomissements Somnolence Sensations vertigineuses Plus rarement : réactions cutanées, allergiques, dépression respiratoire, bronchospasme syndrome de sevrage à l'arrêt	Ceux des phénothiazines et des anti-H1 notamment : somnolence/sédation, effets atropiniques (sécheresse muqueuses...), hypotension orthostatique, photosensibilisation ...	Idem morphiniques Idem anti-H1	Risque de surencombrement bronchique chez le nourrisson ou les patients incapables d'expectorer efficacement (hélicidine) Réactions allergiques (oxéladine, pentoxyvérine) Effets atropiniques, somnolence (pentoxyvérine)
	Oxybate de sodium, agonistes et antagonistes morphiniques : CI (tous) Cinacalcet, IMAO-A sélectifs et non sélectifs : CI dextrométhorphane Acitrétrine : CI éthylmorphine Alcool : association déconseillée Médicaments sédatifs, atropiniques : association à prendre en compte	Cabergoline et quinagolide (CI avec oxoméazine) Alcool, médicaments sédatifs, atropiniques et médicaments abaissant le seuil épileptogène : association déconseillée		Pas d'interactions (hélicidine, oxéladine)  Alcool : association déconseillée (pentoxyvérine)

	<b>ANTITUSSIFS OPIACES</b>	<b>ANTITUSSIFS HISTAMINIQUES</b>	<b>ASSOCIATIONS ANTITUSSIFS OPIACES ET ANTI-H1</b>	<b>ANTITUSSIFS AUTRES</b>
	<p><b>Codéine</b>, seule ou en association : Néo-Codion®, Euphon®, Polery®, Paderyl®, Pulmoserum®...</p> <p><b>Dextrométhorphane</b> : Tussidane®, Pulmodexane®, Nodex®...</p> <p><b>Pholcodine</b> : Biocalyptol®, Dimetane®</p> <p><b>Ethylmorphine</b>, seule ou en association : Tussipax®, Vegetoserum®...</p>	<p><b>Oxoméazine</b> : Toplexil®</p> <p><b>Prométhazine</b>, en association : Fluisédal®</p>	<p><b>Chlorphénamine + pholcodine</b> : Broncalène®</p> <p><b>Prométhazine + Noscapine</b> : Tussisedal®</p>	<p><b>Hélicidine</b> : Hélicidine®</p> <p><b>Oxéladine</b> : Paxeladine®</p> <p><b>Pentoxyvérine</b> : Pentoxyverine Clarix®</p>
<b>IR et IH</b>	Posologie diminuée de moitié	Risque d'accumulation	Posologie diminuée de moitié (Broncalène®) Risque d'accumulation (Tussisedal®)	Pas de modification

Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques utiles en clinique des antitussifs utilisés dans le traitement de la toux sèche (19,36)

### 3.1.8 Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal

#### 3.1.8.1 Rhume

Le **rhume banal** de l'adulte (appelé aussi rhinite aiguë ou rhinopharyngite aiguë ou même sinusite aiguë), est une affection épidémique bénigne et contagieuse, d'origine virale (rhinovirus, influenzae virus, coronavirus...), qui se manifeste par une inflammation de l'ensemble des cavités nasales, sinusiennes et pharyngées. Le rhume peut être également nommé sous le terme générique « d'infection virale des voies aériennes supérieures ». Même s'il peut survenir à tout moment de l'année il est surtout fréquent en automne et en hiver.

L'infection induit une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsables de l'obstruction nasale et du syndrome rhinorrhéique. Cliniquement, il provoque un écoulement nasal abondant (clair et séreux au début puis qui s'épaissit et jaunit après deux ou trois jours) obligeant le patient à des mouchages incessants, une congestion nasale (unilatérale ou bilatérale), des céphalées (frontales avec sensation de plénitude de la face et des oreilles), des éternuements et parfois une sensation d'irritation de la gorge et une toux (liées aux écoulements dans l'arrière gorge). Il n'y a en général peu ou pas de fièvre (38°C). La durée et l'intensité des symptômes sont variables selon les sujets. Néanmoins, dans la plupart des cas, la guérison a lieu spontanément, en l'absence de traitement, en 5 à 15 jours. Les complications sont rares (moins de 2% des rhumes). La principale complication du rhume banal est la sinusite aiguë hyperalgique bactérienne (76–78).

Chez l'enfant le rhume correspond le plus souvent à une rhinopharyngite. C'est l'infection respiratoire la plus fréquente chez les enfants : avant l'âge de 7 ans ils peuvent présenter entre 6 et 8 épisodes par an. La symptomatologie est la même que chez l'adulte. Les complications possibles sont l'hyperthermie (avec risque de convulsions hyperthermiques), une sinusite aiguë bactérienne ou une otite moyenne aiguë bactérienne (78–80).

## Traitement du rhume

Le traitement d'une rhinite ou d'une rhinopharyngite non compliquée, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, est uniquement symptomatique :

- Lavage des fosses nasales, au sérum physiologique ou à l'aide d'une solution de lavage nasal adaptée, associé au mouchage du nez (ou aspirations au mouché bébé pour les jeunes enfants) ;
- Antalgiques et antipyrétiques en cas de douleurs ou de fièvre ;
- Eventuellement un vasoconstricteur par voie nasale (chez l'adulte uniquement), en l'absence de contre-indication, en cas d'obstruction nasale invalidante.

La prescription d'une antibiothérapie ne doit se faire qu'en cas de surinfection bactérienne (77,78).

### 3.1.8.2 Syndrome grippal

Le **syndrome grippal** ou **état grippal** associe plusieurs symptômes : fièvre supérieure à 39°C, frissons, céphalées, algies diffuses (myalgies, arthralgies), asthénie et toux.

Il peut être dû au virus de la **grippe** (étiologie la plus fréquente en cas de période d'épidémie grippale déclarée) ou à d'autres virus (virus respiratoire syncytial, adénovirus, rhinovirus, coronavirus...). Pour ces autres virus le syndrome grippal est moins intense (81).

Le diagnostic de la grippe est clinique. En cas de diagnostic de grippe (**Figure 31**), le traitement est symptomatique : traitement des douleurs et de la fièvre par antalgiques et antipyrétiques (paracétamol, aspirine, sauf chez l'enfant, autres AINS) et éventuellement antitussifs (81).

Dans certaines situations particulières (sujets à risque de complications, grippe grave d'emblée...) un traitement antiviral spécifique (inhibiteurs de la neuraminidase) pourra être donné au plus tard 48 heures après le début des premiers symptômes. Le traitement antibiotique ne sera mis en place qu'en cas de surinfection bactérienne.

La guérison est rapide, en général moins de 8 jours. Les principales complications possibles de la grippe sont les pneumonies bactériennes (81).

Les syndromes grippaux non liés au virus de la grippe ne nécessitent qu'un traitement symptomatique, identique à celui de la grippe, sauf en cas de complications (81).

D'après les déclarations du réseau sentinelle de la grippe et de l'indicateur avancé sanitaire (IAS), ces syndromes grippaux non liés au virus de la grippe incluent très probablement des infections virales des voies aériennes supérieures type rhume (78).

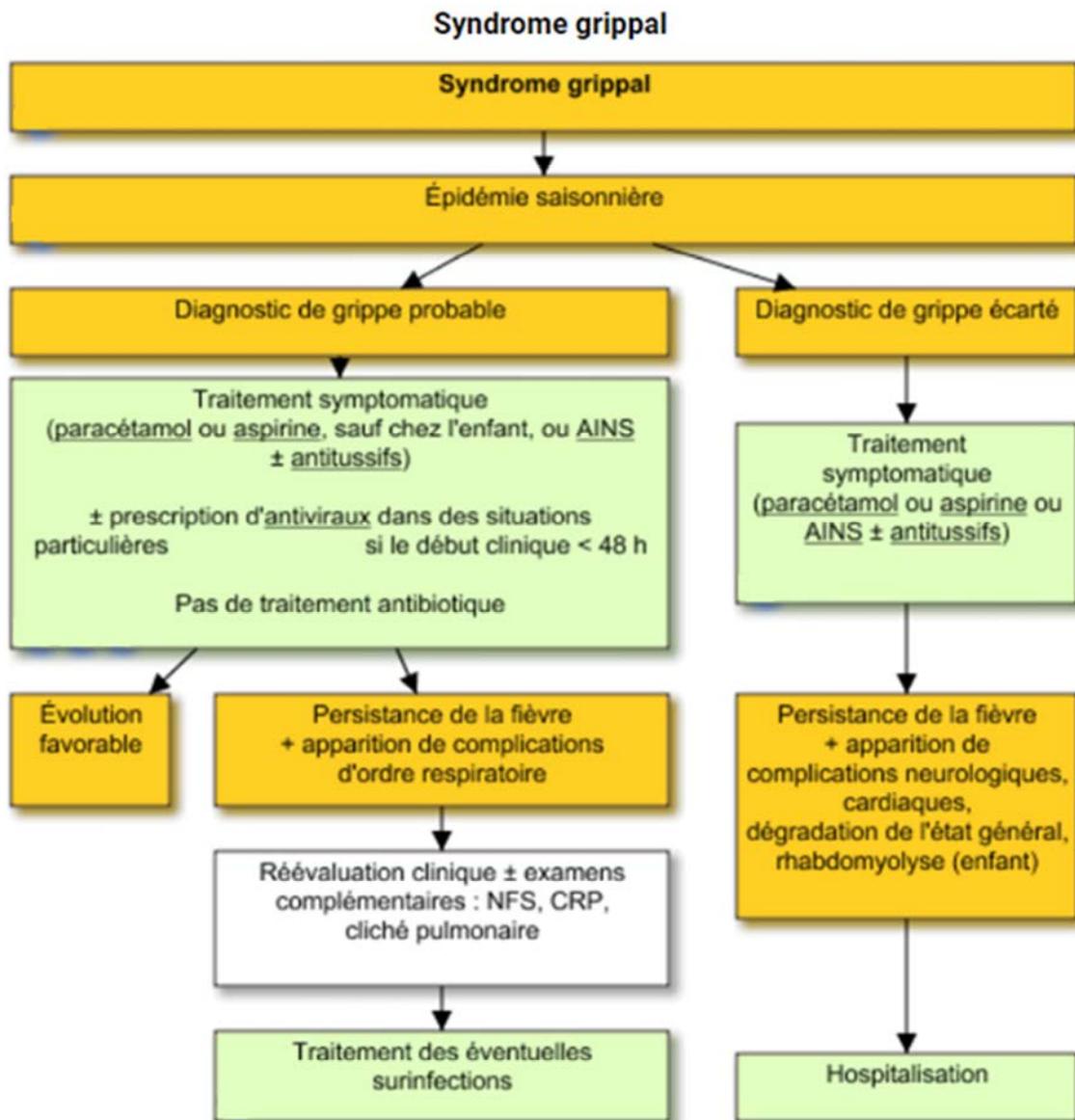


Figure 31 : Recommandations de prise en charge du syndrome grippal (Vidal Recos) (81)

### 3.1.8.3 Place des antihistaminiques H1

Les antihistaminiques H1 utilisés dans le traitement du rhume et/ou de l'état grippal sont uniquement des molécules de première génération toujours en association à d'autres substances actives (paracétamol, pseudoéphédrine, vitamine C) dans les spécialités commercialisées (*cf* 2.4.8). Ils sont tous utilisés par voie orale (19).

Dans un rapport de l'Académie nationale de médecine et de pharmacie, les résultats d'une méta-analyse ayant étudié l'efficacité des spécialités pharmaceutiques associant un antihistaminique H1, un analgésique et un décongestionnant, montrent un effet global positif sur les symptômes du rhume de l'adulte avec cependant quelques effets indésirables (78).

En effet l'association antihistaminique H1 et décongestionnant (résultats de 12 essais) montre un « effet global favorable » pour 66% des patients dans le groupe traitement contre 41% dans le groupe placebo. L'effet est limité sur l'obstruction nasale et modeste sur la rhinorrhée. Des effets indésirables à type de somnolence, insomnie, céphalées, bouche sèche, palpitations et nervosité sont notés chez 31% des patients dans le groupe traitement contre 24% dans le groupe témoin (78).

Pour l'association antihistaminique H1 et antalgique (résultats de 3 essais), 70% des patients traités ont un « effet global favorable » versus 43% dans le groupe placebo. Il n'y a pas d'effet sur l'obstruction nasale ou la rhinorrhée que ce soit dans le groupe traité ou le groupe placebo (78).

Enfin, pour l'association antihistaminique H1, antalgique et décongestionnant (résultats de 6 essais), les résultats sont partagés : l'effet sur l'obstruction nasale et sur la rhinorrhée a été jugé « globalement efficace » dans 4 essais et modéré dans 2 essais (78).

Chez l'enfant, les antihistaminiques H1 ne sont pas recommandés dans le traitement de la rhinopharyngite aiguë. Les vasoconstricteurs sont eux contre-indiqués chez les enfants de moins de 15 ans (80).

### 3.1.9 Migraine (traitement de fond)

La **migraine** est une maladie neurologique chronique handicapante qui touche environ 12% de la population âgée de 18 à 65 ans avec une prédominance féminine.

Elle est caractérisée par des céphalées paroxystiques récurrentes séparées par des intervalles libres de toute symptomatologie. Les crises douloureuses sont d'apparition progressive, unilatérales, pulsatiles et généralement rétro-orbitaires. Elles peuvent aussi être accompagnées de nausées, de vomissements et d'une photo et/ou phonophobie. Les crises peuvent être précédées de manifestations visuelles et/ou auditives. Dans ce cas on parle de migraine avec aura.

Le mécanisme physiopathologique de la crise migraineuse est mal connu mais elle serait liée à une vasodilatation des micro-vaisseaux encéphaliques et à la libération de différents neurotransmetteurs (82–84).

On distingue le **traitement de crise de la migraine**, qui doit être mis en place pour tous les patients diagnostiqués, du **traitement de fond** qui sera proposé aux patients dont les crises sont fréquentes ou handicapantes. Les trois antihistaminiques H1 de première génération utilisés dans le traitement de la migraine (**flunarizine** Sibelium®, **oxétorone** Nocertone® et **pizotifène** Sanmigran®) sont uniquement indiqués dans le traitement de fond. L'objectif du traitement de fond est de réduire la fréquence des crises et/ou leur sévérité et donc de prévenir un éventuel abus médicamenteux. Chez les enfants les adolescents, en première intention, les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress ou la relaxation sont à privilégier aux traitements médicamenteux du traitement de fond. Les études concernant les traitements médicamenteux de fond de la migraine chez l'enfant et l'adolescent sont peu nombreuses et les molécules utilisées dérivent de celles utilisées chez l'adulte (82–84).

D'après les recommandations (**Figure 32**), le choix se fera en priorité entre deux bêtabloquants, le **propranolol** et le **métoprolol**, ou le **topiramate**, un antiépileptique, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêtabloquants. Les alternatives à ces traitements (deuxième intention), en cas de contre-indication ou d'inefficacité, sont l'**amitriptyline**, un antidépresseur imipraminique, et les antihistaminiques l'**oxétorone** et le **pizotifène** (84).

Le mécanisme d'action de ces médicaments dans le traitement de fond de la migraine est mal connu mais mettrait probablement en jeu une interaction avec certains récepteurs de la sérotonine. D'un point de vue d'efficacité clinique, la réponse individuelle à ces traitements est imprévisible et variable en fonction des patients (83).

Ainsi, la stratégie applicable est celle d'essais successifs, suivant les recommandations, jusqu'à obtention d'une réponse considérée acceptable par le patient (83). En effet, aucune molécule n'a démontré une supériorité d'efficacité par rapport aux autres (85) L'effet de ces médicaments n'est également pas immédiat et met environ 2 mois pour s'installer (4 à 6 semaines) (83). Le traitement devra être réévalué tous les 3 mois et adapté si besoin (augmentation de posologie, changement de molécule). Le critère d'évaluation de l'efficacité du traitement utilisé est la réduction de la fréquence des crises de migraine de 50% et/ou des crises moins sévères et/ou d'une durée moins longue. La durée du traitement de fond se situe entre 6 et 12 mois et il devra être arrêté progressivement (84).

Enfin, selon la HAS, après échec d'au moins deux traitements de fond, un anticorps monoclonal anti-CGRP (peptide relié au gène de la calcitonine) ou la toxine botulinique de type A peuvent être utilisés en cas de migraine sévère pendant 8 jours ou plus par mois (84).

Ainsi les antihistaminiques H1 utilisés dans le traitement de fond de la migraine ne sont pas des molécules de première intention (84). Dans son avis du 17 mai 2017 et du 21 septembre 2016, la Commission de la Transparence de la HAS rappelle que le SMR du pizotifène et de l'oxétorone reste modéré dans l'indication de l'AMM au regard des alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité et du rapport efficacité/effets indésirables faible. En effet, leur place est limitée dans la stratégie thérapeutique puisqu'il s'agit de traitements de fond de la migraine utilisés lorsque les autres thérapeutiques se sont avérées inefficaces ou mal tolérées (3<sup>ème</sup> intention). Dans tous les cas, la durée de traitement par pizotifène ou oxétorone ne devra pas dépasser 6 mois (85,86). Chez l'enfant et l'adolescent le pizotifène est indiqué à partir de l'âge de 12 ans au dosage le plus faible pour limiter son effet sédatif (84).

La flunarizine ne figure pas dans les recommandations du traitement de fond de la migraine. Son AMM précise d'ailleurs que la flunarizine est indiquée dans le traitement de fond de la migraine « lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées », en dernière intention. Le SMR de la flunarizine est estimé faible par la HAS (avis de la Commission de la transparence du 22 février 2017) notamment en raison du risque de syndromes extrapyramidaux et de dépression. Comme pour le pizotifène et l'oxétorone, la durée de traitement par flunarizine ne doit pas dépasser 6 mois. De plus, en cas d'absence de réponse au bout de 8 semaines, le traitement devra être arrêté. D'après le RCP du médicament, la flunarizine peut également être utilisée, comme le pizotifène, chez les enfants de plus de 12 ans (87).

Cependant, en février 2016, suite à une étude réalisée par le Medicines Evaluation Board of the Netherlands, ayant conclu à une balance bénéfices/risques défavorable chez les enfants et les adolescents, la flunarizine a fait l'objet d'une restriction d'utilisation uniquement chez l'adulte, aux Pays-Bas. A la suite de ces résultats l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a démarré l'analyse des données actualisées d'exposition et de tolérance dans la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans inclus, analyse encore en cours à ce jour (87).

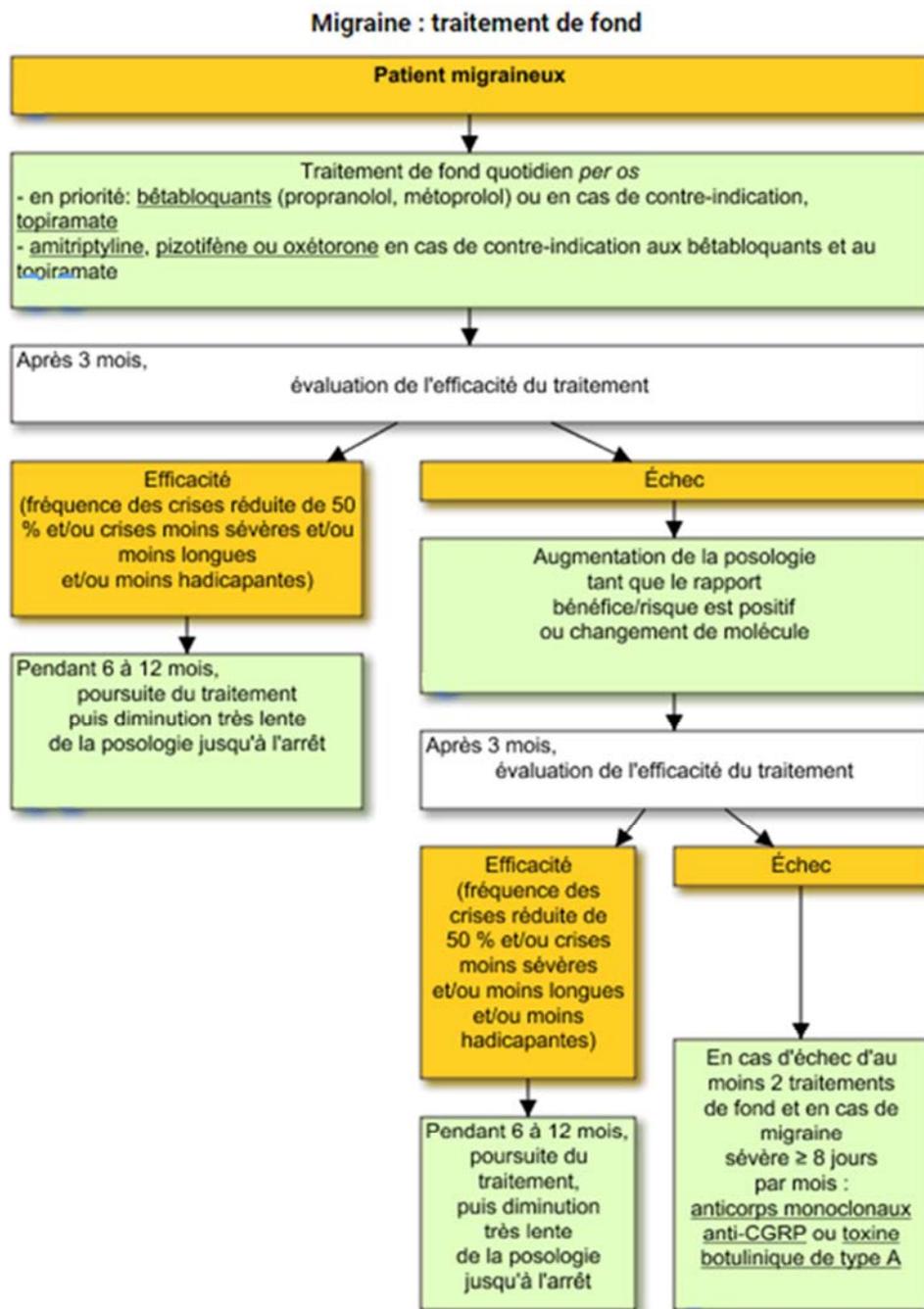


Figure 32 : Traitement de fond de la migraine : recommandations (VidalRecos) (84)

### 3.1.10 Synthèse : place des antihistaminiques H1 dans la stratégie thérapeutique

Indication	Stratégie thérapeutique	Place du ou des antihistaminiques H1
Allergies	<b>Rhinite allergique/Rhinoconjonctivite allergique</b>	<p><u>Première génération</u>  <b>Bilastine</b> (Bilaska®, Inorial®)  <b>Cétirizine</b> (Zyrtec®, Zyrtecset®...)  <b>Desloratadine</b> (Aerius®)  <b>Ebastine</b> (Kestin®, KestinLyo®)  <b>Fexofenadine</b> (Telfast®)  <b>Lévocétirizine</b> (Xyzall®)  <b>Loratadine</b>  <b>Mizolastine</b> (Mizollen®, Mizocler®)  <b>Rupatadine</b> (Wystamm®)  <b>Azélastine</b> (Allergodil®)</p> <p>→ TTTS de 1<sup>ère</sup> intention  Choix du traitement selon le profil du patient et les caractéristiques de la molécule</p> <p><u>Association fixe</u> : <b>azélastine</b> + <b>fluticasone</b> (Dymista®, Synaze®)</p> <p>→ 2<sup>ème</sup> intention (rhinite allergique modérée ou sévère)</p> <p><u>Deuxième génération</u>  <b>Kétotifène</b> (Zaditen®)  <b>Dexchlorphéniramine</b> (Polaramine®)  <b>Méquitazine</b> (Primalan®)  <b>Cyproheptadine</b> (Periactine®)</p> <p>→ Non recommandés</p>
	<b>Conjonctivite allergique saisonnière (seule)</b>	<p><b>Lévocabastine</b> (Allergiflash®, Levofree®, Levophta®)</p> <p>→ TTTS de 2<sup>ème</sup> intention</p> <p><b>Azélastine</b> (Allergodil®)  <b>Epinastine</b> (Purivist®)  <b>Olopatadine</b> (Opatanol®)  <b>Kétotifène</b> (Zalerg®, Zagrafa®, Ketazed®)</p> <p>→ Alternatives thérapeutiques</p>

Indication		Stratégie thérapeutique	Place du ou des antihistaminiques H1
	Urticaire	<p><u>Urticaire aiguë allergique</u> :</p> <p>1/ Eviction allergène si possible  2/ TTTS anti-H1 1<sup>ère</sup> G  3/ +/- Adrénaline si risque de choc anaphylactique</p> <p><u>Urticaire aiguë non allergique</u> : TTTS anti-H1 1<sup>ère</sup> G</p>	<p>Première génération</p> <p><b>Bilastine</b> (Bilaska®, Inorial®)  <b>Cétirizine</b> (Zyrtec®, Zyrtecset®...)  <b>Desloratadine</b> (Aerius)  <b>Ebastine</b> (Kestin®, KestinLyo®)  <b>Fexofenadine</b> (Telfast®)  <b>Lévocétirizine</b> (Xyzall®)  <b>Loratadine</b>  <b>Mizolastine</b> (Mizollen®, Mizocler®)  <b>Rupatadine</b> (Wystamm®)</p> <p>→ TTTS de 1<sup>ère</sup> intention  Choix du traitement selon le profil du patient et les caractéristiques de la molécule</p> <p>Deuxième génération</p> <p><b>Hydroxyzine</b> (Atarax®)  <b>Dexchlorphéniramine</b> (Polaramine®)  <b>Prométhazine</b> (Phenergan®)  <b>Méquitazine</b> (Primalan®)  <b>Cyproheptadine</b> (Periactine®)</p> <p>→ Non recommandés</p>
		<p><u>UCS</u> :</p> <p>1/ Monothérapie par anti-H1 1<sup>ère</sup> G  2/ Anti-H1 1<sup>ère</sup> G jusqu'à 4 fois la dose  3/ Ajout ciclosporine (hors AMM) ou omalizumab</p>	
Piqûres d'insectes	Hyménoptères et moustiques	<p><i>Pas de recommandations officielles</i></p> <p><u>Réaction locale non allergique, réaction toxique, réaction allergique locorégionale</u> :</p> <p>1/ Nettoyage + désinfection piqûre(s)  2/ TTTS local par anti-H1 et/ou dermocorticoïde +/- <i>anti-H1 voie orale</i></p> <p><u>Réaction allergique systémique</u> : urgence vitale (appel 15) et injection adrénaline</p>	<p><b>Isothipendyl</b> (Apaisyl®, Sedermyl®)  <b>Prométhazine</b> (Phenergan®)  <b>Méfénidramium + lidocaïne</b> (Onctose®)  <b>Méfénidramium + lidocaïne + hydrocortisone</b> (Onctose Hydrocortisone®)</p> <p>→ Choix du TTT selon le profil du patient et les caractéristiques de la molécule</p>
N et V	TTTS des N et V aigus	<p><i>Pas de recommandations officielles</i></p> <p>Molécules possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diménhydrinate</li> <li>✓ Métopimazine</li> <li>✓ Dompéridone</li> <li>✓ Métopropramide</li> </ul>	<p><b>Diménhydrinate</b> (Nausicalm®)</p> <p>→ Choix du traitement selon le profil du patient et les caractéristiques de la molécule</p>
	TTTS du mal des transports	<p><i>Pas de recommandations officielles</i></p> <p>Molécules possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diménhydrinate</li> <li>✓ Diphénhydramine</li> <li>✓ Méclozine</li> <li>✓ Scopolamine</li> </ul>	<p><b>Diménhydrinate</b> (Mercalm®, Nausicalm®)  <b>Diphénhydramine</b> (Nautamine®)  <b>Méclozine</b> (Agyrax®)</p> <p>→ Choix du TTT selon le profil du patient et les caractéristiques de la molécule</p>
	N et V gravidiques	<p>Molécules recommandées (CRAT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Doxylamine,</li> <li>✓ Doxylamine associée à vitamine B6,</li> <li>✓ Métopropramide</li> </ul>	<p><b>Doxylamine</b> (Cariban®, Xonvea®)  <i>Donormyl® et Lidène® : utilisation hors AMM</i></p> <p>→ Choix du TTT selon le profil du patient et les caractéristiques de la molécule</p>

Indication		Stratégie thérapeutique	Place du ou des antihistaminiques H1
Insomnie	Insomnie de l'adulte	1/ Conseils d'hygiène du sommeil 2/ Traitement hypnotique de courte durée : benzodiazépines et apparentés	<b>Doxylamine</b> (Donormyl®, Lidène®) <b>Alimémazine</b> (Théralène®) <b>Prométhazine</b> (Phenergan®)  <u>Indication</u> : insomnie occasionnelle et/ou transitoire  → Médicaments non cités dans les recommandations
	Insomnie de l'enfant	1/ Traitement comportemental 2/ Traitement hypnotique bref : alimémazine ou hydroxyzine	<b>Alimémazine</b> (Théralène) <b>Hydroxyzine</b> (Atarax®)  <u>Indication précise</u> : insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher)  → 2 <sup>ème</sup> intention
Anxiété	TAG	1/ Conseils hygiéno-diététiques 2/ Psychothérapie ou directement 3/ pour les TAG sévères 3/ TTT médicamenteux de fond : ISRS (paroxétine ou escitalopram) ou IRSNA (venlafaxine) +/- TTT ponctuel des exacerbations anxieuses : BZD	<b>Hydroxyzine</b> (Atarax®)  <u>Indication</u> : troubles mineurs de l'anxiété chez l'adulte  Utilisé en TTT ponctuel pour les exacerbations anxieuses comme les BZD  → Choix entre les BZD (à privilégier) ou l'hydroxyzine (alternative) selon le profil du patient et les caractéristiques des molécules
Crise vertigineuse	TTTS de la crise vertigineuse	1/ Acétyl-leucine ou méclozine (sauf pour VPPB, manœuvres libératoires) 2/ Bétahistine (névrite vestibulaire et maladie de Ménière)  +/- Antiémétique et/ou anxiolytique	<b>Méclozine</b> (Agyrax®)  → 1 <sup>ère</sup> intention → Choix du traitement selon le profil du patient et les caractéristiques de la molécule

Indication		Stratégie thérapeutique	Place du ou des antihistaminiques H1
Toux	Toux sèche/toux non productive aiguë	<p>1/ Analyse du contexte, recherche étiologie et signes de gravité</p> <p>2/ TTTS antitussif si besoin : choix parmi antitussifs opiacés, anti-H1, association des deux ou antitussifs autres</p>	<p><b>Oxoméazine</b> (Toplexil®)  <b>Chlorphénamine + pholcodine</b> (Broncalène®)  <b>Prométhazine + noscapine</b> (Tussisédal®)</p> <p>→ Choix du TTT selon le profil du patient et les caractéristiques de la ou des molécules</p> <p><b>Prométhazine + polysorbate 20 + benzoate de méglumine</b> (Fluisédal®)</p> <p>→ Non recommandé, association illogique</p>
	Rhume, rhinite, rhinopharyngite	<p><u>Formes non compliquées</u> :  TTTS : lavage de nez, antalgique/antipyrétique +/- vasoconstricteur par voie nasale (chez l'adulte uniquement)</p> <p><u>Formes compliquées</u> : surveillance +/- antibiothérapie</p>	<p><b>Diphéhydramine + paracétamol + pseudoéphédrine</b> (Actifed Rhume Jour et Nuit®)  <b>Doxylamine + paracétamol + pseudoéphédrine</b> (DoliRhumePro Jour et Nuit®)  <b>Triprolidine + paracétamol + pseudoéphédrine</b> (Actifed Rhume®)  <b>Chlorphénamine + paracétamol + pseudoéphédrine</b> (Humex Rhume Jour et Nuit®)  <b>Chlorphénamine + paracétamol</b> (Fervex Rhume®, HumexLib®)  <b>Phéniramine + paracétamol + acide ascorbique</b> (Fervex®, HumexLib Etat Grippal®, Rhinofebral®, Rhinofebral Jour et Nuit®)</p> <p>→ TTTS non recommandés</p>
Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal	État grippal	<p><u>Grippe</u> :  TTTS : lavage de nez, antalgique/antipyrétique, +/- antitussifs +/- Antiviral spécifique (situations particulières)</p> <p><u>Virus autres que virus de la grippe</u> :  TTTS : lavage de nez, antalgique/antipyrétique, +/- antitussifs</p>	<p><b>Chlorphénamine + paracétamol</b> (Fervex Rhume®, HumexLib®)  <b>Phéniramine + paracétamol + acide ascorbique</b> (Fervex®, HumexLib Etat Grippal®, Rhinofebral®, Rhinofebral Jour et Nuit®)</p> <p>→ TTTS non recommandés</p>
Migraine	TTT de fond	<p>1/ Béta-bloquants : propranolol, métoprolol</p> <p>2/ Topiramate</p> <p>3/ Amitriptyline ou pizotifène ou oxétorone</p>	<p><b>Pizotifène</b> (Sanmigran®)  <b>Oxétorone</b> (Nocertone®)</p> <p>→ 3<sup>ème</sup> intention</p> <p><b>Flunarizine</b> (Sibelium®)</p> <p>→ Non cité dans les recommandations (TTT de dernière intention lorsque toutes les autres thérapeutiques ont échoué).</p>

Tableau 16 : Place des antihistaminiques H1 dans la stratégie thérapeutique de leur indication

## 3.2 Dispensation à l'officine des antihistaminiques H1

Ce chapitre synthétise les conseils essentiels qui devront être délivrés par le pharmacien lors de la dispensation des antihistaminiques H1.

Pour chaque indication, un tableau regroupant les spécialités pharmaceutiques commercialisées, par molécule, est présenté. Il contient :

- Les spécialités : nom du ou des princeps et des génériques, s'ils existent ;
- La forme pharmaceutique : comprimé, gélule, solution buvable, collyre...
- Le dosage ;
- La voie d'administration ;
- Le conditionnement ;
- Les conditions de prescription et de délivrance : médicaments soumis à prescription médicale obligatoire (liste I, liste II) ou non soumis à prescription médicale obligatoire (non listés (NL)) ;
- Le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou non remboursé (NR).

### 3.2.1 Conseils généraux

#### 3.2.1.1 Précautions d'emploi

Tous les antihistaminiques H1 de première génération sont dotés de propriétés atropiniques qui imposent la vérification de deux principales contre-indications : un **risque de glaucome par fermeture de l'angle** et un **risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques** (19).

Toutes les molécules sédatives nécessitent d'alerter le patient sur le **risque de somnolence**, en particulier chez les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines et notamment en début de traitement. Ces précautions concernent essentiellement les molécules de première génération (19).

Pour les molécules de première génération, la prudence est de mise chez le **sujet âgé** et ce pour plusieurs raisons. En effet, dans cette population on observe une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges, à la sédation ainsi qu'une plus grande proportion d'hypertrophie prostatique, de glaucome, de constipation chronique, de démence et chez de sujets polymédicamentés, augmentant le risque d'interactions (19).

Dans cette population, les antihistaminiques H1 anticholinergiques sont plus susceptibles d'entraîner des troubles cognitifs, des sensations vertigineuses et des étourdissements qui peuvent être responsables de chutes.

Prudence également chez les insuffisants hépatiques et rénaux en raison du risque d'accumulation de l'antihistaminique.

Pour les molécules susceptibles d'entraîner une agranulocytose (phénothiazines et cyproheptadine), toute apparition de fièvre ou de signes infectieux impose de consulter un médecin et de contrôler immédiatement l'hémogramme (19).

### 3.2.1.2 Mode d'administration

La **prise de concomitante nourriture** n'influence pas l'absorption des antihistaminiques H1 sauf pour la bilastine qui doit être administrée 1 heure avant ou 2 heures après la prise de nourriture ou de jus de fruit. Pas de consommation de jus de pamplemousse non plus en cas de prise de bilastine ou de rupatadine (*cf* 2.6). Xonvea® et Cariban® doivent être pris à jeun (19).

Les **formes comprimés et gélules**, sont à avaler avec un grand verre d'eau. Les formes orodispersibles doivent être placées directement dans la bouche ou elles se dissolvent rapidement au contact de la salive. Sinon elles peuvent être également dissoutes dans un verre d'eau avant la prise. Les lyophilisats oraux sont à placer sur la langue où ils se dispersent instantanément. Les comprimés à sucer sont à laisser fondre sur la langue. Les formes buvables doivent être bues directement (19).

Pour les **collyres**, avant toute instillation, procéder à un lavage des mains à l'eau et au savon. Ils doivent être instillés en regardant vers le haut et en tirant la paupière inférieure vers le bas. La goutte doit être instillée au niveau du coin interne de l'œil. L'embout du flacon ou de la dosette unidose ne doit pas toucher l'œil ou la paupière. Il faudra ensuite cligner des yeux pour que le collyre se répartisse sur toute la surface de l'œil. Afin d'éviter les effets généraux du principe actif, il est recommandé de comprimer l'angle interne de l'œil pendant environ 1 minute en maintenant l'œil fermé. En cas de traitement concomitant par d'autres collyres, les instillations devront être espacées de 10 à 15 minutes (19).

### 3.2.2 Conseils par indication

#### 3.2.2.1 Allergies : rhinite allergique, conjonctivite allergique et urticaire

##### 3.2.2.1.1 Formes *per os*

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : rhinoconjonctivite allergique/rhinite allergique/urticaire				
<b>DEUXIEME GENERATION</b>				
<b>Bilastine</b>				
Bilaska® Inorial® <i>Et génériques</i>	Comprimé 20 mg Voie orale	Boîtes de 10 ou 30 unités	Liste II 30%	<u>A (adulte) et E (enfant) à partir de 12 ans</u> : 20 mg une fois par jour
Bilaska® Inorial®	Comprimé orodispersible 10 mg Voie orale	Boîte de 10 unités	Liste II NR	<u>E de 6 à 11 ans pesant au moins 20 kg</u> : 10 mg une fois par jour
Bilaska® Inorial®	Solution buvable 2.5 mg par mL Voie orale	Bouteille de 120 mL avec gobelet doseur gradué de 5 mL		
<b>Cétirizine</b>				
Zyrtecset® <i>Et génériques</i>	Comprimé pelliculé sécable 10 mg Voie orale	Boîtes de 7 ou 15 unités	Par 7 unités : NL et NR Par 15 unités : Liste II et 30%	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 10 mg une fois par jour <u>E de plus de 6 ans et jusqu'à 12 ans</u> : 5 mg deux fois par jour <u>IR</u> : • DGF à partir de 50 mL/min : 10 mg une fois par jour • DFG de 30 à moins de 50 mL/min : 5 mg une fois par jour • DFG de 10 à moins de 30 : 5 mg une fois tous les 2 jours • DFG inférieur à 10 mL/min : CI
Zyrtec®	Solution buvable en gouttes 10 mg par mL Voie orale	Flacon compte- goutte de 15 mL	Liste II 30%	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 10 mg une fois par jour <u>E de plus de 6 ans et jusqu'à 12 ans</u> : 5 mg deux fois par jour <u>E de 2 à 6 ans</u> : 2.5 mg deux fois par jour  <u>IR</u> : voir Zyrtecset® au-dessus

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
Drill Allergie®	Comprimé à sucer 10 mg Voie orale	Boîtes de 7 unités	NL NR	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 10 mg une fois par jour  <u>IR</u> : voir Zyrtecset® au-dessus
Cétirizine EG labo Conseil®	Comprimé à sucer sécable 10 mg Voie orale			<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 10 mg une fois par jour <u>E de plus de 6 ans et jusqu'à 12 ans</u> : 5 mg deux fois par jour  <u>IR</u> : voir Zyrtecset® au-dessus
Alairgix Allergie®				
<b>Desloratadine</b>				
Aerius® <i>Et génériques</i>	Comprimé pelliculé 5 mg Voie orale	Boîtes de 15 ou 30 unités	Liste II 30%	<u>A et E à partir de 12 ans</u> : 1 cp (5 mg) une fois par jour
	Solution buvable 0.5 mg par mL Voie orale	Flacon de 150 mL avec seringue d'administration graduée à 2.5 et 5 mL		<u>A et E à partir de 12 ans</u> : 10 mL (5 mg) une fois par jour <u>E de 6 à 11 ans</u> : 5 mL (2.5 mg) une fois par jour <u>E de 1 à 5 ans</u> : 2.5 mL (1.25 mg) une fois par jour
<b>Ebastine</b>				
Kestin® <i>Et génériques</i>	Comprimé 10 mg Voie orale	Boîtes de 15 ou 30 unités	Liste II 30%	<u>A et E de plus de 12 ans</u>  • Rhinite allergique : 10 à 20 mg en une prise quotidienne • Urticaire : 10 mg par jour en une prise quotidienne  <u>IH sévère</u> : maximum 10 mg par jour
Kestinlyo® <i>Et génériques</i>	Lyophilisat oral 10 mg Voie orale	Boîtes de 30 unités		
<b>Fexofenadine</b>				
Telfast® <i>Et génériques</i>	Comprimé pelliculé 180 mg Voie orale	Boîtes de 15 unités	Liste II 30%	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 1 cp par jour
	Comprimé pelliculé 120 mg Voie orale			<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 1 cp par jour

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<b>Lévocétirizine</b>				
Xyzall® Et génériques	Comprimé pelliculé 5 mg Voie orale	Boîtes de 14 ou 28 unités	Liste II 30%	<u>A et E à partir de 6 ans</u> : 1 cp (5 mg) une fois par jour  <u>IR</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• DGF à partir de 50 mL/min : 5 mg une fois par jour</li> <li>• DFG de 30 à moins de 50 mL/min : 5 mg une fois tous les 2 jours</li> <li>• DFG de 10 à moins de 30 : 5 mg une fois tous les 3 jours</li> <li>• DFG inférieur à 10 mL/min : CI</li> </ul>
<b>Loratadine</b>				
Clarytine® (non commerciali sé) Et génériques (commercial isés)	Comprimé 10 mg Voie orale	Boîte de 7 ou 15 unités	Par 7 unités : NL et NR Par 15 unités : Liste II et 30%	<u>A et E de 6 ans et plus et pesant plus de 30 kg</u> : 1 cp (10 mg) une fois par jour  <u>IH sévère</u> : 10 mg tous les 2 jours (A et E de plus de 30 kg)
<b>Mizolastine</b>				
Mizollen®	Comprimé à libération modifiée (LM) 10 mg Voie orale	Boîte de 15 ou 30 unités	Liste I 30%	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 1 cp (10 mg) une fois par jour
Mizocler®	Comprimé pelliculé à LM 10 mg Voie orale	Boîte de 30 unités	Liste I NR	
<b>Rupatadine</b>				
Wystamm® Et génériques	Comprimé 10 mg Voie orale	Boîte de 15 ou 30 unités	Liste II 30%	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 1 cp (10 mg) une fois par jour

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<b>PREMIERE GENERATION</b>				
<b>Cyproheptadine</b>				
Periactine®	Comprimé 4 mg Voie orale	Boîte de 15 unités	NL NR	<u>A</u> : 1 à 5 cp par jour. En général 3 cp à répartir dans la journée. <u>E de plus de 6 ans</u> : 2 à 3 cp par jour à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes
<b>Dexchlorphéniramine</b>				
Polaramine ®	Comprimé sécable 2 mg Voie orale	Boîte de 10 unités	NL NR	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 1 cp 3 à 4 fois par jour <u>E de 6 à 12 ans</u> : ½ cp 2 ou 3 fois par jour  Intervalle de 4h entre chaque prise

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<b>Hydroxyzine</b>				
Atarax® <i>Et génériques</i>	Comprimé pelliculé sécable 25 mg Voie orale	Boîte de 30 unités	Liste I 65%	<u>A</u> : maximum 100 mg par jour <u>Sujet âgé</u> : 50 mg par jour  <u>IR ou IH sévère</u> : diminution de la dose de moitié
Atarax®	Sirop 0.2 g pour 100 mL Voie orale	Flacon de 200 mL avec seringue pour administration		<u>A</u> : maximum 100 mg par jour <u>E de 30 mois à 15 ans</u> : 1 mg/kg/jour (selon l'âge et le poids) <ul style="list-style-type: none"> <li>• E de 30 mois à 6 ans (10-20 kg) : 5 à 10 mL par jour</li> <li>• E de 6 à 10 ans (20-30 kg) : 10 à 15 mL par jour</li> <li>• E de 10 à 15 ans (30 à 40 kg) : 15 à 20 mL par jour</li> </ul> <i>Ces doses peuvent être réduites de moitié lorsqu'un effet momentané est souhaité</i>  Posologie maximale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• E jusqu'à 40 kg : 2 mg/kg/jour</li> <li>• E de plus de 40 kg : 100 mg par jour</li> </ul>
<b>Kétotifène</b>				
Zaditen®	Gélule 1 mg Voie orale	Boîte de 60 unités	Liste II 15%	<u>A et E de plus de 6 ans</u> : 1 gélule (1mg) matin et soir  <u>IR et IH</u> : éviter utilisation
	Comprimé pelliculé à LP 2 mg Voie orale	Boîte de 30 unités		<u>A et E de plus de 6 ans</u> : 1 comprimé par jour au moment du repas  <u>IR et IH</u> : éviter utilisation
	Solution buvable 20 mg pour 100 mL Voie orale	Flacon de 150 mL avec mesurette graduée		<u>A et E de plus de 4 ans</u> : 1 mesurette de 5 mL matin et soir  <u>IR et IH</u> : éviter utilisation

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<b>Méquitazine</b>				
Primalan®	Comprimé sécable 10 mg Voie orale	Boîte de 14 unités	Liste I 30%	<u>A</u> : 10 mg par jour en 1 ou 2 prises : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soit 1 cp le soir</li> <li>• Soit ½ cp matin et soir</li> </ul>
	Comprimé sécable 5 mg Voie orale			<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 10 mg par jour en 1 ou 2 prises : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soit 1 cp matin et soir</li> <li>• Soit 2 cp le soir</li> </ul> <p>E de 6 à 12 ans : 2.5 mg (soit ½ cp) par 10 kg de poids corporel et par jour en 1 ou 2 prises :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 à 30 kg (environ 6-10 ans) : ½ cp matin et soir ou 1 cp le soir</li> <li>• 30 à 40 kg (environ 10 à 12 ans) : ½ cp le matin et 1 cp le soir ou 1 cp et demi le soir</li> </ul> </p>
	Sirop 0.5 mg pour 1 mL Voie orale	Flacon de 60 ou 125 mL avec cuillère mesure (c-m) de 2.5 mL		<u>A et E de plus de 12 ans et de plus de 40 kg</u> : 8 c-m réparties en 1 ou 2 prises par jour

Tableau 17 : Antihistaminiques H1 administrés *per os* commercialisés en France pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique/rhinoconjonctivite allergique/urticaire (19)

Les antihistaminiques H1 administrés *per os*, recommandés pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire (antihistaminiques H1 de deuxième génération) peuvent être dispensés sur prescription médicale ou lors d'un conseil.

Deux molécules sont disponibles sans ordonnance à l'officine : la cétirizine et la loratadine (19).

Pour ces molécules, les spécialités disponibles sans ordonnance se présentent sous des conditionnements réduits à savoir des boîtes de 7 unités contre 15 unités pour les spécialités soumises à prescription médicale obligatoire. Tous les autres antihistaminiques de deuxième génération sont soumis à prescription médicale obligatoire sous des conditionnements de 28 ou 30 unités (pour les formes comprimé/lyophilisat oral) (19).

De par leurs propriétés pharmacocinétiques (*cf* 2.5), les molécules de deuxième génération administrées *per os* ne nécessitent qu'**une seule prise quotidienne** dans les indications rhinite allergique et urticaire (hors posologie hors AMM jusqu'à quatre fois la dose pour l'urticaire (*cf* 3.1.1.3)). Compte-tenu de leur faible effet sédatif, la prise peut se faire aussi bien le soir que le matin. Néanmoins, en cas d'apparition d'une somnolence, en particulier en début de traitement, on privilégiera la prise vespérale (17,19).

Même s'ils ne font pas partis des molécules recommandées, les antihistaminiques H1 de première génération sont toujours commercialisés. Tous sont soumis à prescription médicale obligatoire sauf la cyproheptadine (Periactine®) et la dexchlorphéniramine (Primalan®) et nécessitent en général **plusieurs prises quotidiennes**. En cas de dispensation de ces molécules, il conviendra de recommander la prise vespérale à cause de leur important effet sédatif (19).

#### Modes d'administration particuliers

- Pour la cétirizine en solution buvable (Zyrtec®), les doses s'administrent en gouttes sachant qu'une goutte contient 0,5 mg de cétirizine.
- Pour l'Atarax® sirop, les doses sont à administrer avec la seringue pour administration orale graduée de 0,25 mL en 0,25 mL. 1 mL de sirop Atarax® correspond à 2 mg d'hydroxyzine.
- Pour le kétotifène en solution buvable (Zaditen®), les doses sont à administrées à l'aide la mesurette graduée (5 mL de solution correspond à 1 mg de kétotifène).
- Pour la méquitazine en sirop (Primalan®), les doses sont à administrer à l'aide la c-m de 2,5 mL fournie (2,5 mL correspond à 1,25 mg de méquitazine) (19).

### 3.2.2.1.2 Formes intranasales

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : rhinite allergique				
<b>Azélastine</b>				
Allergodil®	Solution pour pulvérisation nasale 0.1 g pour 100 mL Voie nasale	Flacon de 17 mL avec pompe doseuse	Liste I NR	<u>A et E de plus de 6 ans</u> : 1 pulvérisation (0.14 mL) dans chaque narine 2 fois par jour (correspondant à 0.56 mg d'azélastine)
Dymista® <i>Fluticasone</i>	Suspension pour pulvérisation nasale 1000 microgrammes	Flacon de 23 g avec pompe doseuse et applicateur nasal	Liste I 30%	<u>A et E à partir de 12 ans</u> : 1 pulvérisation dans chaque narine deux fois par jour (matin et soir)
Synaze® <i>Fluticasone</i>	<i>365 microgrammes</i> pour 1 g Voie nasale		Liste I NR	

Tableau 18 : Antihistaminique H1 utilisé par voie intranasale commercialisé en France pour le TTTS de la rhinite allergique (19)

Toutes ces spécialités sont soumises à prescription médicale obligatoire (19).

Une pulvérisation d'Allergodil® de 0,14 mL délivre 0,127 mg d'azélastine. Une pulvérisation de Dymista® ou Synaze® (0,14 g) délivre 125 microgrammes d'azélastine et 50 microgrammes de fluticasone (19).

L'administration des formes intranasales doit se faire la tête penchée vers le bas. Après utilisation, l'embout du spray devra être essuyé. Les formes intranasales doivent être administrées après mouchage pour désobstruer les fosses nasales.

Avant utilisation des sprays de Dymista® ou de Synaze®, le flacon doit être agité doucement pendant environ 5 secondes en le retournant à plusieurs reprises. Il faudra aussi amorcer le spray en actionnant 6 fois la pompe. Si le médicament n'a pas été utilisé depuis plus de 7 jours, il faudra de nouveau l'amorcer en actionnant la pompe 1 fois. Juste avant chaque instillation intranasale, le flacon devra être à nouveau agité pendant 5 secondes en le retournant à plusieurs reprises (19).

### 3.2.2.1.3 Collyres

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<b>Indication : Conjonctivite allergique</b>				
<b>Azélastine</b>				
Allergodil®	Collyre en solution 0.05 g pour 100 mL Voie oculaire	1 flacon compte-goutte de 6 mL	Liste I 30%	<u>A et E de plus de 4 ans</u> : 1 goutte 2 fois par jour dans le ou les yeux atteints. La posologie peut être augmentée à 1 goutte chaque œil atteint 4 fois par jour pendant les périodes ou l'exposition à l'allergène est importante.
<b>Epinastine</b>				
Purivist®	Collyre en solution 0.5 mg pour 1 mL Voie oculaire	Flacon de 5 mL	Liste I 30%	<u>A et E à partir de 3 ans</u> : 1 goutte deux fois par jour, dans chacun des yeux atteints, pendant toute la durée des symptômes
<b>Kétotifène</b>				
Zagrapa® <i>Et générique</i>	Collyre en solution en récipient unidose 0.100 mg pour 0.4 mL Voie oculaire	Boîte de 30 unidoses de 0.4 mL	Liste II 30%	<u>A et E à partir de 3 ans</u> : 1 goutte deux fois par jour
Ketazed®	Collyre en solution 0.250 mg pour 1 mL Voie oculaire	Flacon de 10 mL avec pompe		
Zalerg®		Flacon de 5 mL		
Kétotifène Théa®				
<b>Lévocabastine</b>				
Allergiflash®	Collyre en solution en récipient unidose 0.05 g pour 100 mL Voie oculaire	Boîte de 10 unidoses de 0.3 mL	NL NR	<u>A et E d'au moins 6 ans</u> : 1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour. Cette dose peut être augmentée à 1 goutte 3 à 4 fois par jour si nécessaire.
		Collyre en solution 0.05 g pour 100 mL Voie oculaire	Flacon compte-goutte de 5 mL	
Levofree®	Collyre en solution en récipient unidose 0.05 g pour 100 mL Voie oculaire	Boîte de 30 unidoses de 0.3 mL	Liste II 30%	
		Collyre en solution 0.05 g pour 100 mL Voie oculaire	Flacon compte-goutte de 5 mL	
Levophta®	Collyre en solution 0.054 g pour 100 mL Voie oculaire	Flacon compte-goutte de 5 mL	NL 30%	
<b>Olopatadine</b>				
Opatanol®	Collyre en solution 1 mg pour 1 mL Voie oculaire	Flacon compte-goutte de 5 mL	Liste I 30%	<u>A et E à partir de 3 ans</u> : 1 goutte deux fois par jour dans le ou les yeux atteints Le traitement peut être prolongé jusqu'à 4 mois si nécessaire

Tableau 19 : Antihistaminiques H1 utilisés en collyres commercialisés en France pour le TTTS de la conjonctivite allergique (19)

Les collyres antihistaminiques peuvent être délivrés avec ou sans ordonnance, lors d'un conseil, selon les spécialités. Ils nécessitent plusieurs administrations par jour.

Le contenu des récipients unidoses est suffisant pour le traitement des deux yeux. Les unidoses doivent être jetées juste après l'instillation. Leur contenu n'est stérile qu'avant ouverture. Pour les collyres en flacon, il est recommandé d'éliminer les 5 premières gouttes avant la première utilisation.

Pour les formes non soumises à prescription médicale obligatoire, le traitement ne devra pas être prolongé plus de 5 jours sans avis médical (19).

### 3.2.2.1.4 Formes injectables

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : urticaire aiguë				
<b>Dexchlorphéniramine</b>				
Polaramine®	Solution injectable en ampoule de 1 mL 5 mg par mL Voie intraveineuse (IV), intramusculaire (IM) ou sous-cutanée	Boîte de 5 ampoules	Liste I NR	<u>A et E de plus de 30 mois</u> : 1 ampoule à renouveler si besoin 1 fois
<b>Prométhazine</b>				
Phenergan®	Solution injectable en ampoule de 2 mL 2.5% (2.5 mg pour 100 mL) Voie IM ou IV	Boîte de 5 ampoules	Liste I NR	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : 1 ampoule à renouveler si besoin 1 fois

Tableau 20 : Antihistaminiques H1 injectables commercialisés en France pour le TTTS de l'urticaire aiguë (19)

L'injection de Phenergan® doit se faire en privilégiant la voie intramusculaire profonde. En cas d'administration par voie intraveineuse lente, la dilution habituelle est de 2,5 mg/mL (soit une dilution au dixième d'une ampoule de 2 mL à 2,5%). La perfusion ne doit pas dépasser 25 mg/minute soit une ampoule en au moins 2 minutes.

Le RCP de la Polaramine® ne donne aucune précision concernant la dilution des ampoules (19).

### 3.2.2.1.5 Conseils associés

Lorsque l'allergène est connu du patient, ce sont surtout des **conseils d'éviction** qui devront être donnés.

Pour les **allergènes de la maison**, nettoyage et aération réguliers des pièces notamment la chambre, suppression des matériaux textiles (principaux réservoirs d'acariens comme les tapis, moquettes, coussins...), lavage du linge de lit à 60°C deux fois par mois, éviction de l'animal de compagnie en cas d'allergie avérée à l'animal...

Pour les allergies dues aux **pollens**, on recommandera de ne pas dormir la fenêtre ouverte la nuit, d'éviter les balades en extérieur en période de pollinisation, d'éviter de se déplacer à vélo, de tondre soi-même la pelouse...

Dans tous les cas, supprimer ou diminuer fortement la consommation de tabac.

Pour l'urticaire, les facteurs environnementaux aggravants ou déclenchants doivent être identifiés et évités comme par exemple le froid, le soleil, la prise de médicaments comme les AINS... (38,45,88).

### 3.2.2.2 Piqûres d'insectes

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : Traitement symptomatique local du prurit en particulier piqûres d'insectes				
<b>Isothipendyl</b>				
Apaisyl®	Gel 0.75% (0.750g pour 100g) Voie cutanée	Tube de 30g	NL NR	Réservé à l'A et à l'E de plus de 2 ans. 1 application 2 à 3 fois par jour. Ne pas dépasser 5 jours de traitement sans avis médical.
Sedermyl®	Crème 0.75% Voie cutanée			
<b>Méfénidramium</b>				
Onctose®  <i>Lidocaïne</i>	Crème  2g pour 100g 1g pour 100g  Voie cutanée	Tube de 48g	NL NR	1 application 2 à 3 fois par jour.
Onctose Hydrocortisone® <i>Lidocaïne</i> <i>Hydrocortisone</i>	Crème  2g pour 100g 1g pour 100g <i>0.250 g pour 100g</i>  Voie cutanée	Tube de 30g		1 application 2 à 3 fois par jour. Durée de traitement limitée à 3 jours
<b>Prométhazine</b>				
Phenergan®	Crème 2% (2g pour 100g) Voie cutanée	Tube de 30g	NL NR	Réservé à l'A et à l'E de plus de 2 ans 2 à 3 applications par jour. Ne pas utiliser plus de 3 à 4 jours sans avis médical.

Tableau 21 : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement symptomatique du prurit, en particulier piqûres d'insectes (19)

Les antihistaminiques H1 utilisés pour le traitement symptomatique des piqûres d'insectes sont disponibles sans ordonnance à l'officine et seront le plus souvent dispensés lors d'un conseil au comptoir. Les spécialités commercialisées sont toutes des formes **topiques** (gel ou crème) (19).

Ces topiques ne doivent pas être appliqués sur une grande surface corporelle mais, localement, sur les points de piqûre, en couche mince et sans déborder sur la peau saine. Il est recommandé de se laver les mains après application.

Le chlorhydrate d'isothipendyl (Apaisyl®, Sedermyl®) et la prométhazine (Phenergan®) sont des phénothiazines. Compte-tenu de l'effet **photosensibilisant** des phénothiazines il est préférable ne pas s'exposer au soleil ni aux UVA pendant toute la durée du traitement. Dans le cas contraire on conseillera de protéger les zones traitées par le port de vêtements couvrants et/ou par l'application d'une protection solaire adaptée (19).

Des conseils généraux sur la prévention des piqûres d'insectes devront être également donnés : port de vêtements couvrants, protection de la peau par l'utilisation de répulsifs, installation de moustiquaires (lit, fenêtres), suppression des zones de stagnation d'eau propices au développement des larves de moustiques (soucoupes de plantes, récupérateurs d'eau de pluie...) ou encore éviter d'utiliser des parfums ou des produits cosmétiques parfumés qui attirent les moustiques (47,49,50).

### 3.2.2.3 Nausées et vomissements

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : TTTS de courte durée des nausées et vomissements aigus non accompagnés de fièvre				
<b>Diméhydrinate</b>				
Nausicalm Adulte®	Gélule 50 mg Voie orale	Boîte de 14 unités	NL NR	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : 1 à 2 gélules toutes les 6 à 8h Maximum 8 gélules par jour (soit 400 mg par 24h)
Nausicalm®	Sirop 0.472 g pour 150 mL Voie orale	Flacon de 150 mL avec pipette doseuse de 5 mL		<u>A et E à partir de 15 ans</u> : 1 à 2 cuillères à soupe toutes les 6 à 8h Posologie maximale de 8 cuillères à soupe par 24h (soit 400 mg/24h)  <u>E de 6 à 15 ans</u> : 1 à 2 doses de 5 mL toutes les 6 à 8h Posologie maximale de 10 doses de 5 mL par 24h (soit 150 mg par 24h)
Nausicalm Enfant®	Sirop en sachet de 5 mL 15.7 mg Voie orale	Boîte de 15 unités		<u>E de 6 à 15 ans</u> : 1 à 2 sachets toutes les 6 à 8h. Posologie maximale de 10 sachets par 24h (soit 150 mg/24h)
<u>Indication</u> : Prévention et traitement du mal des transports				
<b>Diméhydrinate</b>				
Nausicalm Adulte®	Gélule 50 mg Voie orale	Boîte de 14 unités	NL NR	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : 1 à 2 gélules toutes les 6 à 8h Maximum 8 gélules par jour (soit 400 mg par 24h)
Nausicalm®	Sirop 0.472 g pour 150 mL Voie orale	Flacon de 150 mL avec pipette doseuse de 5 mL		<u>A et E de plus de 15 ans</u> : 1 à 2 cuillères à soupe <u>E de plus de 6 ans et jusqu'à 15 ans</u> : 1 à 2 doses de 5 mL <u>E de 2 à 6 ans</u> : 1 dose de 2.5 mL à 1 dose de 5 mL
Nausicalm Enfant®	Sirop en sachet de 5 mL 15.7 mg Voie orale	Boîte de 15 unités		<u>E de 6 à 15 ans</u> : 1 à 2 sachets Posologie maximale de 10 sachets par 24h (soit 150 mg/24h)
Mercalm®  <i>Caféine</i>	Comprimé pelliculé sécable  50 mg <i>10 mg</i>  Voie orale			<u>A et E de plus de 15 ans</u> : 1 à 2 cp par prise sans dépasser 6 cp par jour <u>E de 6 à 15 ans</u> : ½ à 1 cp par prise sans dépasser 3 cp par jour  Intervalle de 6h entre chaque prise

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<b>Diphénhydramine</b>				
Nautamine®	Comprimé sécable 90 mg Voie orale	Boîte de 20 unités	NL NR	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : 1 à 1.5 cp par prise. Maximum 6 cp par jour. <u>E de 6 à 12 ans</u> : 1 cp par prise. Maximum 4 cp par jour. <u>E de 2 à 6 ans</u> : ½ cp par prise. Maximum 4 demi-cp par jour.  Intervalle de 6h entre chaque prise.
<b>Méclozine</b>				
Agyrax®	Comprimé sécable 25 mg Voie orale	Boîte de 15 unités	NL 30%	1 à 4 cp par jour
<u>Indication</u> : TTTS des nausées et vomissements de la grossesse qui ne répondent pas au traitement classique				
<b>Doxylamine</b>				
Cariban®  <i>Pyridoxine</i>	Gélule à LM  10 mg <i>10 mg</i>  Voie orale	Boîte de 12 unités		Réservé à l'A <ul style="list-style-type: none"><li>Si N et V le matin : 2 gélules au coucher (Jour 1). Si cette dose est suffisante continuer avec 2 gélules au coucher.</li><li>Si les symptômes persistent dans l'après-midi du jour 2 continuer avec 2 gélules au coucher le jour 2 puis passer à 3 gélules (1 gélule le matin et 2 gélules au coucher) au jour 3.</li><li>Si ces 3 gélules sont insuffisantes au jour 3, possibilité de prendre 4 gélules à partir du jour 4 (1 gélule le matin, 1 en milieu d'après-midi et 2 au coucher).</li></ul>
Xonvea®  <i>Pyridoxine</i>	Comprimé gastro-résistant  10 mg <i>10 mg</i>  Voie orale	Boîtes de 20 ou 40 unités	Liste I NR	<u>Posologie maximale</u> : 4 gélules par jour (1 le matin, 1 en milieu d'après-midi et 2 au coucher)  <u>IR et IH</u> : diminution de posologie

Tableau 22 : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement symptomatique des nausées et vomissements (19)

Tous les antihistaminiques H1 utilisés pour le traitement des nausées et vomissements ne pas soumis à prescription médicale obligatoire sauf la doxylamine, utilisée pour traiter les nausées et vomissements gravidiques dans les spécialités Cariban® et Xonvea® (à noter que la doxylamine des spécialités Donormyl® et Lidène®, utilisée hors AMM dans cette indication, est disponible sans ordonnance).

Le traitement symptomatique des nausées et vomissements non accompagnés de fièvre doit être de courte durée et ne pas dépasser 2 jours sans avis médical (19).

Dans le mal des transports, Nausicalm®, Mercalm® et Nautamine® sont à prendre une demi-heure avant le départ. La prise peut éventuellement être renouvelée au cours du voyage, si besoin. Pour l'Agyrax®, la prise doit se faire une heure avant le départ.

Afin d'administrer le Mercalm® chez l'enfant, il est possible d'écraser le demi-comprimé ou le comprimé dans un verre d'eau sucrée. Le Mercalm® contient de la caféine qui peut entraîner une excitation, une insomnie et des palpitations notamment chez l'enfant. Cette spécialité est donc réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. De fait, il faut éviter l'association avec certains aliments qui contiennent de la caféine comme les boissons à base de cola, le café, le thé ou le chocolat. De même, il est préférable de d'éviter la prise du médicament après 18h en raison de la possibilité de survenue d'insomnie. La caféine peut également induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Pour la Nautamine®, chez l'enfant de 2 à 6 ans, les comprimés doivent être écrasés avant administration (risque de fausse route chez les enfants de moins de 6 ans) (19).

Lors du traitement des nausées et vomissements gravidiques, l'administration des gélules de Cariban® ou des comprimés de Xonvea® doit se faire à jeun. Les gélules et les comprimés sont à avaler entiers, avec de l'eau, sans les mâcher, ni ouvrir les gélules (forme à LP pour les gélules et gastro-résistante pour les comprimés). Il s'agit d'un traitement à prendre en continue, quotidiennement, et non au besoin. La nécessité de le poursuivre doit être réévaluée au fur et à mesure que la grossesse progresse. En cas d'arrêt, il doit être progressif pour éviter un retour soudain des nausées et vomissements gravidiques (19).

En cas de nausées et vomissements, aussi bien aigus que gravidiques, on conseillera de fractionner les repas dans la journée, de manger lentement et en petite quantité. Il faut aussi se tenir à l'écart des odeurs de cuisine et éviter de rester l'estomac vide ou de consommer des aliments chauds car cela peut déclencher ou accentuer les nausées (préférer les aliments à température ambiante). On évitera aussi de s'allonger immédiatement après avoir mangé (52).

Les personnes souffrant de mal des transports doivent privilégier certaines places pendant le voyage (passager avant en voiture, au niveau des ailes en avion, sur le pont, au centre, en bateau), regarder vers l'extérieur, aérer et ventiler le véhicule. Il faut éviter de lire ou de jouer à des jeux sur écran et de consommer du café ou des boissons gazeuses ou alcoolisées pendant le voyage. En revanche, il ne faut pas partir le ventre vide mais manger légèrement et régulièrement pendant le trajet (55).

### 3.2.2.4 Insomnie

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : Insomnie occasionnelle/Insomnie transitoire chez l'adulte				
<b>Alimémazine</b>				
Théralène®	Comprimé sécable pelliculé 5 mg Voie orale	Boîte de 50 unités	Liste I 15%	<u>A</u> : 5 à 10 mg par jour. Exceptionnellement 20 mg par jour (posologie maximale)  <u>Sujet âgé, IR et IH</u> : diminution de posologie
Théralène®	Solution buvable en gouttes 4g pour 100 mL Voie orale	Flacon de 30 mL avec pipette doseuse		
<b>Doxylamine</b>				
Donormyl® <i>Et génériques</i>	Comprimé sécable pelliculé 15 mg Voie orale	Boîte de 10 unités	NL NR	<u>A</u> : 7.5 mg à 15 mg par jour soit ½ à 1 p par jour. La posologie peut être protégée à 30 mg soit 2 cp par jour si nécessaire  <u>Sujet âgé, IR et IH</u> : diminution de posologie
Donormyl®	Comprimé effervescent sécable 15 mg Voie orale			
Lidène®	Comprimé sécable pelliculé 15 mg Voie orale			
<b>Prométhazine</b>				
Phenergan®	Comprimé enrobé 25 mg Voie orale	Boîte de 10 unités	Liste I NR	<u>A</u> : 1 à 2 cp par jour
<u>Indication</u> : Traitement de 2 <sup>ème</sup> intention des et de courte durée des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher) après échec des mesures comportementales seules chez l'enfant de plus de 3 ans				
<b>Alimémazine</b>				
Théralène®	Comprimé sécable pelliculé 5 mg Voie orale	Boîte de 50 unités	Liste I 15%	<u>E de plus de 6 ans et pesant plus de 20 kg</u> : 0.25 à 0.50 mg/kg et par jour sans dépasser 10 mg/jour Doses recommandées : <ul style="list-style-type: none"> <li>• E de 20 à 40 kg (soit de plus de 6 ans à environ 10 ans) : 5 mg par jour</li> <li>• E de 40 à 50 kg (environ 10 à 15 ans) : 5 à 10 mg par jour</li> </ul> <u>IR et IH</u> : diminution de posologie
Théralène®	Solution buvable en gouttes 4g pour 100 mL Voie orale	Flacon de 30 mL avec pipette doseuse		

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<b>Hydroxyzine</b>				
Atarax® <i>Et génériques</i>	Comprimé pelliculé sécable 25 mg Voie orale	Boîte de 30 unités	Liste I 65%	<u>E de plus de 6 ans</u> : 1 mg/kg/jour (posologie proposée à titre indicatif)  Dose maximale journalière : • E jusqu'à 40 kg : 2 mg/kg/jour • E de plus de 40 kg : 100 mg par jour  <i>Ces doses peuvent être réduites de moitié lorsqu'un effet momentané est souhaité</i>  <u>IR et IH</u> : diminution de posologie
Atarax®	Sirop 0.2g pour 100 mL Voie orale	Flacon de 200 mL avec seringue pour administration		<u>E de plus de 3 ans</u> : 1 mg/kg/jour (posologie proposée à titre indicatif)  Dose maximale journalière : • E jusqu'à 40 kg : 2 mg/kg/jour • E de plus de 40 kg : 100 mg par jour  <i>Ces doses peuvent être réduites de moitié lorsqu'un effet momentané est souhaité</i>  <u>IR et IH</u> : diminution de posologie

Tableau 23 : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement de l'insomnie de l'adulte et de l'enfant (19)

Les antihistaminiques H1 indiqués dans le traitement de l'insomnie, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, sont tous soumis à prescription médicale obligatoire, sauf la doxylamine. Sa délivrance pourra donc se faire lors d'un conseil ou d'une demande directe à l'officine. Il conviendra alors de mettre l'accent sur le risque d'accoutumance et de dépendance en cas d'usage prolongé. C'est pourquoi sa prise ne doit se faire que ponctuellement, à posologie la plus faible possible, et sans dépasser une durée de traitement de 5 jours (19).

Les médicaments pour traiter l'insomnie sont à prendre en une seule prise par jour, le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher. Le traitement doit toujours être initié à la dose efficace la plus faible possible (19).

Pour le Théralène® en solution buvable, 1 mL de solution correspond à 40 mg d'alimémazine. L'administration doit se faire à l'aide de la pipette doseuse graduée en mg fournie avec le flacon (pipette graduée à 5, 10, 15 et 20 mg). Après utilisation le flacon doit être soigneusement refermé et rangé hors de portée des enfants. La pipette doit être rincée avec de l'eau et séchée. Ne jamais séparer la pipette, la notice et le flacon.

Le flacon d'Atarax® en sirop est fourni avec une seringue d'administration graduée de 0,25 mL en 0,25 mL. 1 mL de sirop correspond à 2 mg de dichlorhydrate d'hydroxyzine (19).

Des **conseils d'hygiène du sommeil** devront accompagner toute délivrance à savoir, se lever et se coucher à heures régulières, éviter les repas trop copieux le soir, éviter les écrans le soir, dormir dans une chambre à 19°C, limiter sa consommation de tabac, d'alcool et de café, surtout en fin de journée, ne pas passer trop de temps dans son lit en dehors des périodes de sommeil, pratiquer une activité physique régulière, suffisante en journée mais modérée le soir (60).

### 3.2.2.5 Trouble anxieux généralisé

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : Manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte				
<b>Hydroxyzine</b>				
Atarax® <i>Et génériques</i>	Comprimé pelliculé sécable 25 mg Voie orale	Boîte de 30 unités	Liste I 65%	<u>A</u> : maximum 100 mg par jour  <u>Sujet âgé</u> : maximum 50 mg/ par jour  <u>IR et IH</u> : diminution de posologie de moitié par rapport à la posologie recommandée selon l'âge
Atarax®	Sirop 0.2g pour 100 mL Voie orale	Flacon de 200 mL avec seringue pour administration		
<i>Hydroxyzine Renaudin (générique, pas de princeps)</i>	Solution injectable en ampoule 100 mg pour 2 mL Voie IM ou IV	Boîte de 10 ampoules	Liste I NR	

Tableau 24: Antihistaminique H1 commercialisé en France pour le traitement des manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte (19)

Seule l'hydroxyzine pourra être délivrée dans cette indication, sur prescription médicale uniquement (19). Sa durée de prescription est limitée à 12 semaines, comme tout anxiolytique (89).

Pour la forme injectable, la voie intramusculaire est à privilégier. En cas d'utilisation par voie intraveineuse, l'injection doit se faire après dilution dans au moins 10 mL de sérum physiologique. Il est recommandé d'injecter le produit très lentement. Le médicament peut aussi être administré en perfusion après dilution dans un flacon de 100 mL. Dans tous les cas, le contenu des ampoules n'est pas compatible avec le thiopental sodique et les solutions dont le pH est supérieur à 7 (19).

Dans le traitement du TAG, l'arrêt de l'alcool et du tabac doit être encouragé. La consommation de caféine que ce soit dans le café, le thé ou les sodas, doit rester modérée. Il est aussi conseillé de pratiquer une activité physique régulière. Des techniques de méditation ou de relaxation peuvent être conseillées (65).

### 3.2.2.6 Crise vertigineuse

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : Traitement symptomatique de la crise vertigineuse				
<b>Méclozine</b>				
Agyrax®	Comprimé sécable 25mg Voie orale	Boîte de 15 unités	NL 30%	1 à 3 comprimés par jour

Tableau 25 : Antihistaminique H1 commercialisé en France pour le traitement symptomatique de la crise vertigineuse (19)

Même si la méclozine (Agyrax®) n'est pas soumise à prescription médicale obligatoire, sa dispensation dans le traitement symptomatique de la crise vertigineuse ne se fera pas lors d'un conseil à l'officine mais plutôt sur prescription médicale, compte-tenu la complexité des étiologies des crises vertigineuses qui nécessitent une consultation médicale (*cf* 3.1.6).

Les comprimés d'Agyrax® sont à avaler entiers, sans croquer, avant les repas (19).

### 3.2.2.7 Toux sèche

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : Toux sèche/Toux non productive				
<b>Chlorphénamine</b>				
Broncalène Adulte®  <i>Pholcodine</i>	Sirop 0.08g pour 100 mL  <i>0.0133g pour 100mL</i>  Voie orale	Flacon de 150 mL		<u>A</u> et <u>E</u> de plus de 15 ans : 1 cuillère à soupe soit 15 mL à renouveler si besoin après un délai de 4h minimum  <u>Sujet âgé, IR et IH</u> : posologie diminuée de moitié
Broncalène Enfant®  <i>Pholcodine</i>	Sirop 0.05g pour 100 mL  <i>0.0100g pour 100 mL</i>  Voie orale	Flacon 150 mL avec c-m de 5 mL	Liste I NR	<u>E</u> de plus de 3 ans : <ul style="list-style-type: none"> <li><u>E</u> de 14 à 18 kg (environ 3 à 5 ans) : 1 c-m à renouveler si besoin toutes les 6h minimum sans dépasser 3 c-m par jour</li> <li><u>E</u> de 18 à 24 kg (environ 6 à 7 ans) : 1 c-m à renouveler si besoin toutes les 4h minimum sans dépasser 4 c-m par jour</li> <li><u>E</u> de 24 à 30 kg (environ 8 à 10 ans) : 1 cuillère à soupe ou 3 c-m à renouveler si besoin après un délai de 6h sans dépasser 3 cuillères à soupe ou 9 c-m par jour</li> <li><u>E</u> de 30 à 50 kg (environ 11 à 15 ans) : 1 cuillère à soupe ou 3 c-m à renouveler si besoin après un délai de 4h sans dépasser 4 cuillères à soupe ou 12 c-m par jour</li> </ul> <u>IR ou IH</u> : posologie diminuée de moitié
<b>Oxoméazine</b>				
Toplexil® Et génériques	Sirop 0.033g pour 100 mL  Voie orale	Flacon de 150 mL avec gobelet doseur de 10 mL	NL NR	Réservé à l'A et à l'E de plus de 2 ans <u>A</u> : 10 mL par prise jusqu'à 4 fois par jour <u>E</u> : 1 mL/kg/jour soit : <ul style="list-style-type: none"> <li><u>E</u> de 2-6 ans (13-20 kg) : 5 mL 2 à 3 fois par jour</li> <li><u>E</u> de 6-10 ans (20-30 kg) : 10 mL 2 à 3 fois par jour</li> <li><u>E</u> de 10-12 ans (30-40 kg) : 10 mL 3 à 4 fois par jour</li> <li><u>E</u> de plus de 12 ans (plus de 40 kg) : 10 mL 3 à 4 fois par jour</li> </ul> Les prises sont à espacer de 4h minimum
Toplexil Sans Sucre® Et génériques				

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : Toux sèche/Toux non productive				
<b>Prométhazine</b>				
Fluisedal®  <i>Benzoate de méglumine</i>  <i>Polysorbate 20</i>	Sirop 0.05g pour 100 mL  <i>2.6 g pour 100 mL</i>  <i>0.3g pour 100 mL</i>  Voie orale	Flacon de 125 mL avec c-m de 5 mL	Liste I NR	Réservé à l'A et à l'E de plus de 2 ans <u>A</u> : 3 à 4 cuillères à soupe par jour <u>E de 24 à 30 mois</u> : 3 à 4 c-m par jour <u>E de 30 mois à 12 ans</u> : 4 à 6 c-m par jour <u>E de 12 à 15 ans</u> : 6 à 9 c-m par jour
Tussisedal®  <i>Noscapine</i>	Sirop 0.05g pour 100 mL  <i>0.1g pour 100 mL</i>  Voie orale			<u>A</u> : 1 cuillère à soupe par prise, à renouveler si besoin au bout de 6h, sans dépasser 4 cuillères à soupe par jour <u>E de plus de 30 mois</u> : ½ c-m (soit 2.5 ml) par 5 kg de poids corporel ; la dose journalière est à répartir en 2 à 4 prises espacées de 6h <u>Sujet âgé et IH</u> : posologie diminuée de moitié

Tableau 26 : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement symptomatique de la toux sèche/toux non productive (19)

Tous les antihistaminiques H1 indiqués dans le traitement symptomatique de la toux sèche, qu'ils soient seuls ou associés à d'autres substances actives, sont soumis à prescription médicale obligatoire sauf l'oxomémazine. Tous se présentent sous forme buvable (sirop) (19).

Une cuillère à soupe (soit 15 mL) de sirop Broncalène Adulte® contient 12 mg de pholcodine et 2 mg de chlorphénamine. Une c-m (soit 5 mL) de sirop Broncalène Enfant® contient 2,5 mg de pholcodine et 0,5 mg de chlorphénamine et une cuillère à soupe contient 7,5 mg de pholcodine et 1,5 mg de chlorphénamine.

La dose quotidienne de pholcodine à ne pas dépasser chez l'adulte est de 90 mg et 1 mg/kg/jour chez l'enfant. Celle de noscapine, associée à un antihistaminique H1 (Tussisedal®), est de 60 mg chez l'adulte (repartie en 4 prises) et de 0,5 mg/kg chez l'enfant (aussi répartie en 4 prises) (19). Le traitement doit être le plus court possible (quelques jours) et se limiter aux horaires où survient la toux (19).

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique, la posologie devra être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée selon l'âge (elle pourra être éventuellement augmentée en fonction de la tolérance et des besoins).

Dans tous les cas il conviendra de privilégier la prise vespérale en raison de l'important effet sédatif des antihistaminiques de première génération et des opioïdes auxquels ils peuvent être associés (19).

En cas de toux sèche il faut réduire sa consommation de tabac et éviter les atmosphères enfumées. Il faut aussi bien s'hydrater (eau, tisanes...) et dormir dans une chambre tempérée (19-20°C). L'atmosphère des pièces ne doit pas non plus être trop sèche (si besoin utiliser des humidificateurs) (74,90).

### 3.2.2.8 Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<b>Indication</b> : Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal				
<b>Chlorphénamine</b>				
HumexLib®  <i>Paracétamol</i>	Gélule  4 mg 500 mg  Voie orale	Boîte de 16 unités	NL NR	<u>A et E à partir de 15 ans</u> : 1 gélule/cp à renouveler si besoin au bout de 4h sans dépasser 4 gélules par jour (soit 2g de paracétamol et 16 mg de chlorphénamine) <u>IR</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clairance de la créatinine de supérieure ou égale à 50 mL/min : intervalle entre 2 prises de 4h minimum</li> <li>• Clairance de la créatinine entre 10 et 50 mL/min : intervalle entre 2 prises de 6h minimum</li> <li>• Clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min : intervalle entre 2 prises de 8h minimum</li> </ul>
FervexRhume®  <i>Paracétamol</i>	Comprimé pelliculé  4 mg 500 mg  Voie orale			
HumexRhume®  <i>Paracétamol</i> <i>Pseudoéphédrine</i>	Comprimé et gélule  Jour (comprimés): 500 mg 60 mg  Nuit (gélules) : 500 mg 4 mg  Voie orale	Boîte de 16 unités (12 comprimés jour et 4 gélules nuit)		<u>A et E de plus de 15 ans</u> :  Dans la journée : 1 cp jour à renouveler si nécessaire au bout de 4h minimum (maximum 3 comprimés jour par 24h) Le soir : 1 gélule nuit le soir au coucher (maximum une gélule nuit par 24h)  <u>IR</u> : cf HumexLib®/FervexRhume® au-dessus
<b>Diphénhydramine</b>				
ActifedRhume Jour et Nuit®  <i>Paracétamol</i> <i>Pseudoéphédrine</i>	Comprimé  Jour : 500 mg 60 mg  Nuit : 500 mg 25 mg  Voie orale	Boîte de 16 unités (12 comprimés jour et 4 comprimés nuit)	NL NR	<u>A et E de plus de 15 ans</u> :  Dans la journée : 1 cp jour à renouveler si nécessaire au bout de 4h minimum (maximum 3 comprimés jour par 24h) Le soir : 1 comprimé nuit le soir au coucher (maximum un comprimé nuit par 24h)  <u>IR</u> : cf HumexLib®/FervexRhume® au-dessus

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie	
<u>Indication</u> : Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal					
<b>Doxylamine</b>					
DoliRhumePro®  <i>Paracétamol</i> <i>Pseudoéphédrine</i>	Comprimé  Jour : <i>500 mg</i> <i>30 mg</i>  Nuit : <i>500 mg</i> <i>7.5 mg</i>  Voie orale	Boîte de 16 unités	NL NR	<u>A et E de plus de 15 ans</u> :  Dans la journée : 1 cp jour à renouveler si nécessaire au bout de 4h minimum (maximum 3 comprimés jour par 24h) Le soir : 1 comprimé nuit le soir au coucher (maximum un comprimé nuit par 24h)  <u>IR</u> : cf HumexLib®/FervexRhume® au-dessus	
<b>Phéniramine</b>					
Fervex Adulte® <i>Et génériques</i>	<i>Paracétamol</i> <i>Vitamine C</i>	Granulés pour solution buvable en sachet  <i>25 mg</i> <i>500 mg</i> <i>200 mg</i>  Voie orale	Boîte de 8 unités	NL NR	<u>A et E de plus de 15 ans (à partir de 50 kg)</u> : 1 sachet à renouveler toutes les 4h minimum si besoin. Maximum 3 sachets par jour.  <u>IR</u> : cf HumexLib®/FervexRhume® au-dessus
Fervex Adulte Sans Sucre® <i>Et génériques</i>					
Fervex Adulte Framboise®					
Fervex Adulte Sans Sucre®  <i>Paracétamol</i> <i>Vitamine C</i>	Enfant Sans	Granulés pour solution buvable en sachet  <i>10 mg</i> <i>280 mg</i> <i>100 mg</i>  Voie orale			<u>E à partir de 6 ans</u> :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Environ 6-10 ans (21-25 kg) : 1 sachet toutes les 12h minimum. Maximum 2 sachets par jour</li> <li>• Environ 10-12 ans (26-40 kg) : 1 sachet toutes les 8h minimum. Maximum 3 sachets par jour</li> <li>• Environ 12-15 ans (41-50 kg) : 1 sachet toutes les 6h minimum. Maximum 4 sachets par jour.</li> </ul> <u>IR</u> : cf HumexLib®/FervexRhume® au-dessus

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : Rhume, rhinite, rhinopharyngite et état grippal				
RhinoFebral Jour et Nuit®  <i>Paracétamol</i> <i>Vitamine C</i>	Poudre pour solution buvable en sachet  Jour : 25 mg 500 mg 200 mg  Nuit : 500 mg 25 mg  Voie orale	Boîte de 12 unités	NL NR	A et E de plus de 15 ans :  Dans la journée : 1 sachet jour à renouveler si nécessaire au bout de 4h minimum (maximum 3 sachets jour par 24h) Le soir : 1 sachet nuit le soir au coucher (maximum un sachet nuit par 24h)  <u>IR</u> : cf HumexLib®/FervexRhume® au-dessus
<b>Tripolidine</b>				
ActifedRhume®  <i>Paracétamol</i> <i>Pseudoéphédrine</i>	Comprimé  2.5 mg 500 mg 60 mg  Voie orale	Boîte de 15 unités	NL NR	A et E de plus de 15 ans : 1 cp à renouveler si nécessaire au bout de 6h minimum sans dépasser 3 cp par jour  <u>IR</u> : cf HumexLib®/FervexRhume® au-dessus

Tableau 27 : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement du rhume, des rhinites, rhinopharyngites et états grippaux (19)

Tous les antihistaminiques H1 utilisés dans ces indications sont utilisés en association à d'autres molécules et sont disponibles sans ordonnance à l'officine. Ils seront dispensés lors d'un conseil ou d'une demande directe (19).

L'association à la **pseudoéphédrine** impose d'importantes contre-indications qu'il conviendra de vérifier avant toute délivrance : enfant de moins de 15 ans, antécédents d'accident vasculaire cérébral, ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement, insuffisance coronarienne sévère, association aux IMAO irréversibles ou dans les deux semaines suivant leur arrêt, association aux sympathomimétiques à action indirecte ou aux sympathomimétiques de type alpha. La pseudoéphédrine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage (19).

L'association au **paracétamol** contre-indique l'utilisation en cas d'insuffisance hépatocellulaire. La dose maximale de paracétamol recommandée chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg est de 4g par jour repartis en quatre prises espacées de 4 à 6h minimum. Chez l'insuffisant hépatique, les personnes de moins de 50 kg, en cas d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique ou de déshydratation, la posologie maximale quotidienne de paracétamol est de 3g par jour (19).

La posologie maximale de chlorphénamine est de 4 mg par prise et de 16 mg par jour (19).

Pour les formes « granulés pour solution buvable en sachet », le contenu du sachet doit être versé dans une quantité suffisante d'eau, froide ou chaude. Au cours des états grippaux, il est préférable de prendre le médicament dans de l'eau chaude le soir.

En cas de persistance de la fièvre ou de la douleur au bout de 3 jours de traitement ou en l'absence d'amélioration des symptômes au-delà de 5 jours, la conduite du traitement devra être réévaluée (19).

Dans tous les cas, la dispensation de ces médicaments impose le rappel des mesures d'hygiène à suivre en première intention en cas de rhume ou d'état grippal (*cf* 3.1.8) notamment les lavages de nez à l'aide de solutions de lavage adaptées (sérum physiologique, eau de mer) mais aussi la dispensation de conseils comme s'hydrater suffisamment, éviter les pièces surchauffées, aérer les habitations, limiter sa consommation de tabac, dormir la tête surélevée (en cas de congestion nasale) (76,79).

### 3.2.2.9 Traitement de fond de la migraine

Spécialités	Forme pharmaceutique Dosage Voie d'administration	Conditionnement	Liste TR	Posologie
<u>Indication</u> : Traitement de fond de la migraine				
<b>Flunarizine</b>				
Sibelium®	Comprimé sécable 10 mg Voie orale	Boîte de 30 unités	Liste I 15%	<u>A jusqu'à 65 ans</u> : 5 mg (½ cp) par jour le soir pendant 4 à 8 semaines. Possibilité d'augmenter la posologie à 10mg par jour (1 cp) en cas de réponse clinique insuffisante et en fonction de la tolérance <u>Sujets âgés de plus de 65 ans</u> : 5mg par jour le soir pendant 4 à 8 semaines. <u>E de 12 ans et plus</u> : à titre exceptionnel, lorsque la migraine est invalidante, 5mg le soir.
<b>Oxétorone</b>				
Nocertone®	Comprimé pelliculé sécable 60 mg Voie orale	Boîte de 30 unités	Liste II 30%	1 à 2 cp par jour Dans les cas rebelles la posologie peut être portée à 3 cp par jour maximum
<b>Pizotifène</b>				
Sanmigran®	Comprimé enrobé 0.5 mg Voie orale	Boîte de 50 ou 100 unités	Liste II 30%	<u>A</u> : la posologie efficace est habituellement de 3 cp par jour mais peut être augmentée à 6 cp par jour <u>E à partir de 12 ans</u> : 2 cp par jour, à titre exceptionnel lorsque la migraine est invalidante

Tableau 28 : Antihistaminiques H1 commercialisés en France pour le traitement de fond de la migraine (19)

Les antihistaminiques H1 indiqués dans le traitement de fond de la migraine ne seront dispensés que sur prescription médicale (19).

Etant donné les potentiels effets indésirables graves de la flunarizine, en cas d'apparition d'une dépression, de symptômes extrapyramidaux ou de tout autre effet indésirable grave, en particulier chez le sujet âgé, le traitement devra être arrêté. Tout patient qui ne présente pas de réponse au bout de 8 semaines de traitement doit être considéré comme non-répondeur et le traitement sera arrêté. Dans tous les cas la durée de traitement de devra pas dépasser 6 mois (19).

L'initiation du traitement par oxétorone nécessite une posologie progressivement croissante jusqu'à atteindre une posologie moyenne : un comprimé le soir les 3 premiers jours, puis un comprimé le matin et un comprimé le soir les 3 jours suivants puis, à partir du 7<sup>ème</sup> jour, un comprimé voire deux comprimés le matin et le soir. Il s'agit d'une courte période d'adaptation au traitement. De même, l'arrêt du traitement par pizotifène doit toujours être progressif en raison de la survenue possible de symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal.

Pour l'oxétorone, les prises sont à répartir entre le repas du soir et le coucher (19).

Des conseils hygiéno-diététiques devront accompagner la délivrance notamment avoir un bon rythme de sommeil (éviter les coucher tardifs et grasses matinées, se coucher et se lever à heures régulières), prendre en charge un éventuel stress chronique, éviter les aliments ou les boissons susceptibles de déclencher les crises, de même que le tabac, avoir une alimentation équilibrée, manger à heures régulières et ne pas sauter de repas (91).

### 3.2.3 Détournements d'usage, abus, demandes suspectes

Les antihistaminiques H1 de première génération peuvent être utilisés comme **drogues** en raison de leurs effets euphorisants en cas de surdosage. Ces effets sont augmentés lors de co-administrations avec des opioïdes (4,19).

Les molécules concernées par un usage détourné à des fins récréatives sont notamment les **antinaupathiques diménhydrinate** et **diphénhydramine**. Les adolescents et jeunes adultes sont particulièrement exposés à ce mésusage. En effet, lors d'une utilisation abusive, à fortes doses, ils engendrent hallucinations et délires (92).

Dans une enquête d'addictovigilance menée entre janvier 2003 et mai 2014, répertoriant l'ensemble des cas notifiés au réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), 59 cas ont été recensés dont 25 cas de surconsommation possible ou probable, 21 cas d'abus, 11 cas de dépendance, 4 cas de mésusage et 1 cas de syndrome de sevrage. L'usage détourné des antinaupathiques s'accompagne d'effets indésirables sévères : syndrome de sevrage, syndrome atropinique, troubles neurologiques (troubles de la mémoire, hallucinations, agitation, tremblements...) et troubles cardiaques (tachycardie, douleur thoracique...) (92).

Afin de lutter contre l'usage détourné de ces médicaments, des mesures ont été mises en place par l'ANSM. Il s'agit notamment de la fin du libre accès des antinaupathiques (radiation de la liste des médicaments de médication officinale) depuis octobre 2015 et le renforcement de l'information sur les risques d'abus et de pharmacodépendance, ajouté dans le RCP de ces spécialités (92).

L'usage détourné des antihistaminiques H1 concerne également les **antitussifs en association aux opioïdes**. Comme pour les antinaupathiques, ils sont utilisés à des fins récréatives ou de « défonce » par les adolescents et les jeunes adultes. Une boisson, appelée le « **purple drank** », composée de sirops à base de **codéine**, de **prométhazine** et de soda, a fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détourné en France. Le dextrométhorphanne peut également être utilisé. Ceci a conduit à l'inscription des spécialités à base de codéine et de prométhazine sur la liste des spécialités soumises à prescription médicale obligatoire respectivement en 2017 et 2020 (93,94).

De même une étude transversale menée en 2019, en pharmacie d'officine, dans la région des pays de la Loire, appelée étude ECHO, et incluant 433 patients, a permis de mettre en évidence un taux de mésusage important des antihistaminiques H1 de première génération. Pour cette étude, un questionnaire était proposé à chaque patient majeur se présentant à l'officine avec une demande spontanée d'antihistaminique H1 de première génération disponible en vente libre. Les deux molécules les plus demandées étaient la doxylamine (n = 238) et l'oxoméazine (n = 99) avec pour les deux une consommation non conforme au RCP (dose, durée de prise ou effets recherchés) pour 40 % des patients.

De plus, la doxylamine était souvent prise sur une longue durée et/ou à dose élevée chez les sujets âgés. Pour l'oxoméazine, la recherche de l'effet sédatif était rapportée pour 25% des patients. Malgré, le faible nombre de répondants (n = 4), la recherche d'un effet hallucinogène était rapporté pour la prométhazine (95).

La connaissance de ces risques de détournement d'usage et d'abus doit être connue par le pharmacien d'officine. L'ANSM recommande d'être particulièrement vigilant face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui semble suspecte, en particulier si elle émane d'adolescents ou de jeunes adultes.

Questionner les patients pour prévenir d'éventuels risques de mésusage et ne pas hésiter à refuser la dispensation lorsque l'intérêt pour la santé du patient paraît l'exiger. L'ANSM invite également les pharmaciens à déclarer tout cas d'abus et de pharmacodépendance au CEIP le plus proche via le site internet de l'ANSM (formulaire à remplir) (92,93,95).

## CONCLUSION

---

Les antihistaminiques H1 sont des médicaments quotidiennement dispensés par le pharmacien d'officine. La non sélectivité des molécules de première génération vis-à-vis du récepteur H1 et leur capacité à traverser la barrière hématoencéphalique leur confèrent de nombreuses propriétés pharmacologiques, notamment sédatives et atropiniques. Ces propriétés, variables selon les molécules, expliquent la diversité de leurs indications thérapeutiques mais sont aussi responsables d'effets secondaires (syndrome atropinique, sédation...), de contre-indications (glaucome par fermeture de l'angle, rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques...) et d'interactions (alcool, autres médicaments sédatifs, anticholinergiques, anticholinestérasiques...) spécifiques à cette génération. Les molécules de deuxième génération, dénuées ces propriétés, ont des contre-indications et interactions plutôt d'ordre pharmacocinétique et leurs effets indésirables sont moins marqués.

Dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses (rhinoconjonctivite allergique et urticaire), les antihistaminiques H1 de deuxième génération constituent le traitement médicamenteux de première intention, tandis que les molécules de première génération ne sont plus recommandées. Dans l'insomnie chez l'enfant ou le traitement de la crise vertigineuse, les antihistaminiques de première génération font partie du traitement de référence. En revanche, ils ne sont pas recommandés pour le traitement de l'insomnie de l'adulte essentiellement à cause de l'existence d'alternatives thérapeutiques préférables ni dans le traitement du rhume et des états grippaux ou de la migraine (non recommandés ou dernière intention). Pour d'autres indications (piqûres d'insectes et prurit, nausées et vomissements, trouble anxieux généralisé, toux sèche), ils font partie de l'arsenal thérapeutique existant et le choix entre l'antihistaminique H1 ou les alternatives thérapeutiques se fera en tenant compte des propriétés de la molécule (contre-indications, effets secondaires, interactions...) et du patient (âge, comorbidités, comédications, grossesse éventuelle...).

Lors de la dispensation des antihistaminiques H1, le pharmacien devra veiller à leur bonne utilisation en vérifiant systématiquement leurs contre-indications et interactions et être attentif aux éventuels effets indésirables et risques de détournement d'usage et d'abus dont ils peuvent faire l'objet. La délivrance devra également s'accompagner de conseils ciblés pour chaque spécialité pharmaceutique (mode d'administration, heure de prise...) mais aussi de conseils hygiéno-diététiques en rapport avec l'indication thérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol.* févr 2020 ; 177(3):469-89.
2. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules.* 14 août 2020 ; 10(8):E1181.
3. Anti-histaminiques H1 (sauf comme anxiolytiques ou comme hypnotiques) [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques>
4. Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 1 juill 2011 ; 12(7):324-9.
5. Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 avr 2020 ; 2020(521):20-31.
6. Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M. Histamine : le rôle du médiateur. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 1 sept 2006 ; 46(5):474-9.
7. Récepteurs couplés aux protéines G [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/58->
8. Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2018 ; 2018:9524075.
9. Obara I, Telezhkin V, Alrashdi I, Chazot PL. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. *Br J Pharmacol.* févr 2020 ; 177(3):580-99.
10. Saheera S, Potnuri AG, Guha A, Palaniyandi SS, Thandavarayan RA. Histamine 2 receptors in cardiovascular biology: A friend for the heart. *Drug Discov Today.* 23 août 2021 ; S1359-6446(21)00366-4.
11. Tiligada E, Kyriakidis K, Chazot PL, Passani MB. Histamine pharmacology and new CNS drug targets. *CNS Neurosci Ther.* déc 2011 ; 17(6):620-8.
12. Mequitazine H1-Antihistamine Action | Pathway - PubChem [Internet]. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pathway/PathBank:SMP0059720>
13. Botturi K, Magnan A. L'histamine, une nouvelle cytokine du lymphocyte T ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 1 nov 2006 ; 46(7):640-7.
14. Dutau G, Micheau P, Didier A, Rancé F, Brémont F, Murriss-Espin M. Antihistaminiques H1. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique.* 2001 ; 41(1):74-84.
15. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *British Journal of Pharmacology.* 2006 ; 147(S1):S127-35.

16. Scammell TE, Jackson AC, Franks NP, Wisden W, Dauvilliers Y. Histamine: neural circuits and new medications. *Sleep*. 18 sept 2018 ; 42(1):zsy183.
17. Les antihistaminiques H1. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 nov 2009 ; 48(490):49-52.
18. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology*. 1 avr 2001 ; 63(6):637-72.
19. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
20. Prudhomme C. Antihistaminiques H1. In: *Guides des médicaments*. 8<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2021. p. 171-4.
21. Verhaeghe P. Anti-Histaminiques H1 - Cours 6<sup>ème</sup> année de Pharmacie - Parcours officine. Faculté de Pharmacie de Toulouse - Université Toulouse III Paul Sabatier; 2020.
22. Simon FER, Simons KJ. H1 Antihistamines: Current Status and Future Directions. *World Allergy Organ J*. 15 sept 2008 ; 1(9):145-55.
23. Antihistaminiques H1 [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antihistaminiques-h1>
24. Les hypnotiques antihistaminiques [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/les-hypnotiques-antihistaminiques>
25. Vital Durand D, Le Jeune C. Antimigraineux (III-V), traitement de fond. In: *DOROSZ - Guide pratique des médicaments*. 37<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2018. p. 1294-6.
26. Vital Durand D, Le Jeune C. Antiallergiques divers (II). In: *DOROSZ - Guide pratique des médicaments*. 37<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2018. p. 1093.
27. Caféine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cafeine-698.html>
28. Méglumine benzoate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/meglumine-benzoate-2259.html>
29. Polysorbate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/polysorbate-2857.html>
30. Vital Durand D, Le Jeune C. Décongestionnants ORL (I) : Par voie orale. In: *DOROSZ - Guide pratique des médicaments*. 37<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2018. p. 1426-7.
31. Acide ascorbique : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-ascorbique-26.html>
32. Vital Durand D, Le Jeune C. Vitamine C ou Acide ascorbique. In: *DOROSZ - Guide pratique des médicaments*. 37<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2018. p. 1168-9.

33. Millet B, Vanelle JM, Benyaya J, éditeurs. Annexe 1 - Paramètres pharmacocinétiques du médicament et rappel de quelques paramètres statistiques. In: *Prescrire les psychotropes* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010 [cité 30 mai 2022]. p. 297-303. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294019227000472>
34. Cardiotoxicité des antihistaminiques de deuxième génération. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 juin 2006 ; 46(4):392-401.
35. Bilaska® et Inorial®, antihistaminique H1 non anticholinergique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 avr 2012 ; 51(515):3-4.
36. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
37. Braun JJ, Devillier P, Wallaert B, Rancé F, Jankowski R, Acquaviva JL, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – Texte long. *Revue Française d'Allergologie*. 1 nov 2010 ; 50(6, Supplément 1):H3-27.
38. Recommandations Rhinite allergique [Internet]. VIDAL. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rhinite-allergique-3526.html>
39. Acide cromoglicique : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-cromoglicique-4377.html>
40. Ferey D. Conjonctivite allergique. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 63-6.
41. Conjonctivite allergique saisonnière : soins de premier choix [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/58997/0/NewsDetails.aspx>
42. Helleboid L. Conduite à tenir : conjonctivites et kératoconjonctivites allergiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 janv 2004 ; 44(1):71-5.
43. Datta S, Baudouin C, Brignole-Baudouin F, Denoyer A, Cortopassi GA. The Eye Drop Preservative Benzalkonium Chloride Potently Induces Mitochondrial Dysfunction and Preferentially Affects LHON Mutant Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 25 avr 2017 ; 58(4):2406-12.
44. Soria A, Francès C. Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2014 ; 35(9):586-94.
45. Recommandations Urticaire chronique - VIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/urticaire-chronique-1480.html#prise-en-charge>
46. Vital-Dupuy A, Gaouar H, Pecquet C, Soria A. Prise en charge des piqûres d'hyménoptères. *Images en Dermatologie*. déc 2013 ; VI(6):143-5.
47. Ferey D. Piqûre de guêpe ou d'abeille. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 235-8.

48. Dauplain P, Schwartz C. Piqûres et morsures de fourmis, moustiques, taons, araignées, et autres arthropodes non-hyménoptères. *Revue Française d'Allergologie*. 1 févr 2022 ; 62(1):77-84.
49. Ferey D. Piqûre de moustique. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 239-42.
50. Haas H, Tran A. Allergie aux piqûres de moustiques. *Archives de Pédiatrie*. 1 août 2014 ; 21(8):913-7.
51. Corticoïdes locaux [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-locaux>
52. Ferey D. Nausée, vomissement. In: *Conseils en pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 223-6.
53. CDU-HGE. Chapitre 39 : Item 345 - Vomissements de l'adulte (avec le traitement). In: *Abrégé d'hépto-gastro-entérologie - 2ème édition - Partie « Connaissances »*. 2<sup>e</sup> éd. Elsevier-Masson; 2012.
54. Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2966830/fr/medicaments-antiemetiques-dans-le-traitement-symptomatique-des-nausees-et-vomissements](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2966830/fr/medicaments-antiemetiques-dans-le-traitement-symptomatique-des-nausees-et-vomissements)
55. Ferey D. Mal des transports. In: *Conseils en pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 207-10.
56. Avis Commission de la Transparence. Méclozine (chlorhydrate de), AGYRAX 25 mg, comprimé sécable [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2017 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15524\\_AGYRAX\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT15524.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15524_AGYRAX_PIS_RI_Avis1_CT15524.pdf)
57. Recommandations Grossesse (suivi de) [Internet]. VIDAL. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/grossesse-suivi-de-4020.html>
58. Recommandations Insomnie de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insomnie-de-l-adulte-1619.html>
59. Vital Durand D. Insomnie. In: *Ordonnances - 200 prescriptions courantes en médecine*. 7<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2021. p. 417-20.
60. Ferey D. Insomnie, trouble du sommeil. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 179-82.
61. Avis Commission de la Transparence. Alimémazine (tartrate d'), THERALENE 4% solution buvable en gouttes, THERALENE 5 mg, cp pelliculé sécable, THERALENE 0.05%, sirop [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2016 [cité 15 avril 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15651\\_THERALENE\\_QD\\_REEV\\_Avis1\\_CT15651.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15651_THERALENE_QD_REEV_Avis1_CT15651.pdf)

62. Avis Commission de la Transparence. Prométhazine, PHENERGAN 25 mg, cp enrobé [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2020 [cité 15 avril 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18927\\_PHENERGAN\\_PIS\\_INS\\_CG\\_AvisDef\\_CT18927.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18927_PHENERGAN_PIS_INS_CG_AvisDef_CT18927.pdf)
63. Recommandations Insomnie de l'enfant - VIDAL [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insomnie-de-l-enfant-3686.html#prise-en-charge>
64. Avis Commission de la Transparence. Hydroxyzine (chlorhydrate), ATARAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable, ATARAX 2 mg/mL, sirop [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2017 [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15857\\_ATARAX\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT11057&15857.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15857_ATARAX_PIS_RI_Avis2_CT11057&15857.pdf)
65. Recommandations Trouble anxieux généralisé [Internet]. VIDAL. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>
66. \*Anxiolytiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anxiolytiques-les-points-essentiels>
67. Guide - Affection de Longue Durée. Affections psychiatriques de longue durée : troubles anxieux graves [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2007 [cité 5 février 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_medecin\\_troubles\\_anxieux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf)
68. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete)
69. Recommandations Vertiges [Internet]. VIDAL. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/vertiges-3343.html>
70. Vertige [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/vertige>
71. Médicaments des vertiges [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-des-vertiges>
72. Vital Durand D. Vertige positionnel paroxystique bénin. In: *Ordonnances - 200 prescriptions courantes en médecine*. 7<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2021. p. 751-4.
73. Recommandations Toux de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/toux-de-l-adulte-2737.html>
74. Ferey D. Toux sèche de l'adulte. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 335-8.
75. Ferey D. Toux grasse de l'adulte. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2018. p. 327-30.

76. Ferey D. Rhume de l'adulte. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 275-8.
77. Item 145 - Infections naso-sinusiennes de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Campus ORL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://campusorl.fr/espace-etudiants/2eme-cycle-ecni/item-145-infections-naso-sinusiennes-de-lenfant-et-de-ladulte/>
78. Bonfils P, Bricaire F, Chays A, Queneau P, Giroud JP, Fraysse M, et al. Rapport 20-04. Les prescriptions médicamenteuses dans le rhume de l'adulte d'origine virale. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 janv 2021 ; 205(1):18-29.
79. Ferey D. Rhume de l'enfant. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 279-82.
80. Recommandations Rhinopharyngite aiguë de l'enfant [Internet]. VIDAL. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rhinopharyngite-aigue-de-l-enfant-1462.html>
81. Recommandations Grippe saisonnière [Internet]. VIDAL. [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/grippe-saisonniere-2720.html>
82. Vital Durand D. Migraine de l'adolescent et de l'adulte. In: *Ordonnances - 200 prescriptions courantes en médecine*. 7<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2021. p. 477-80.
83. \*Antimigraineux : Les points essentiels [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimigraineux-points-essentiels>
84. Recommandations Migraine [Internet]. VIDAL. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/migraine-1478.html>
85. Avis Commission de la Transparence. Pizotifène (malate de), SANMIGRAN 0.50 mg, comprimé enrobé [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2017 [cité 03 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15385\\_SANMIGRAN\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT15385.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15385_SANMIGRAN_PIS_RI_Avis1_CT15385.pdf)
86. Avis Commission de la Transparence. Oxétorone fumarate, NOCERTONE 60 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2016 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14461\\_NOCERTONE\\_PIC\\_REEV\\_RI\\_Avis2\\_CT14461&15484.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14461_NOCERTONE_PIC_REEV_RI_Avis2_CT14461&15484.pdf)
87. Avis Commission de la Transparence. Flunarizine (chlorhydrate de), SIBELIUM 10 mg, comprimé sécable [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2017 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15747\\_SIBELIUM\\_PIS\\_RI\\_%20Avis1\\_CT15747.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15747_SIBELIUM_PIS_RI_%20Avis1_CT15747.pdf)
88. Ferey D. Rhinite allergique. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 271-4.
89. Meddispar - Accueil [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>

90. Ferey D. Toux sèche de l'enfant. In: *Conseils en Pharmacie - 98 fiches conseils*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 339-42.
91. Ferey D. Mal de tête. In: *Conseils en pharmacie - 98 fiches conseil*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Maloine; 2020. p. 203-6.
92. Usage détourné de MERCALM, NAUSICALM et NAUTAMINE : les mesures préventives de l'ANSM [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19376-usage-detourne-de-mercalm-nausicalm-et-nautamine-les-mesures-preventives-de-l-anism.html>
93. Nette augmentation de l'usage détourné de prométhazine et de codéine : mise en garde de l'ANSM [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19291-nette-augmentation-de-l-usage-detourne-de-promethazine-et-de-codeine-mise-en-garde-de-l-anism.html>
94. Trois médicaments à base de prométhazine désormais soumis à prescription médicale obligatoire [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24223-trois-medicaments-a-base-de-promethazine-desormais-soumis-a-prescription-medicale-obligatoire.html>
95. Guerlais M, Leeuws LM, Sallenave-Namont C, Rousselet M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Mésusage des antihistaminiques H1 de première génération disponibles en vente libre: résultats de l'étude ECHO. *Thérapie*. 2021 ; 76(2):177-177.

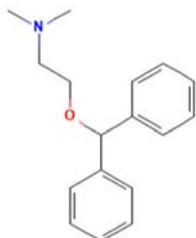
# **ANNEXES**

**Annexe 1** : Classification chimique et structures chimiques des antihistaminiques H1 (21,22)

Les molécules de 1ère génération sont soulignées

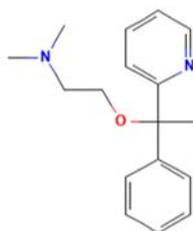
**Ethanolamines [AMINE]**

Diphénhydramine ou  
Diménhydrinate



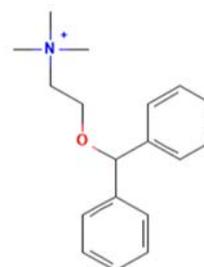
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3100>

Doxylamine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3162>

Méfénidramium

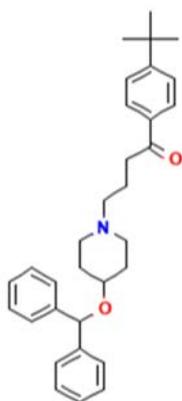


<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26536>

**Pipéridines**

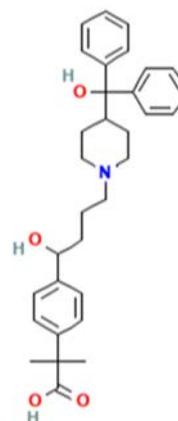
Dérivés de propanolamine

Ebastine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3191>

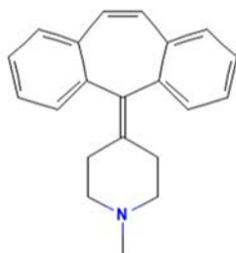
Fexofenadine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3348>

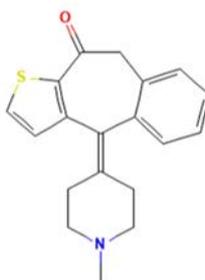
**Tricycliques [TADINE]**

Cyproheptadine



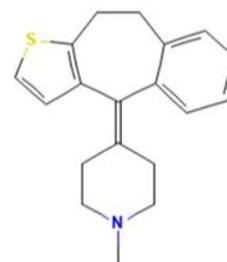
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2913>

Kétotifène



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3827>

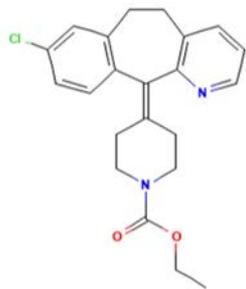
Pizotifène



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/27400>

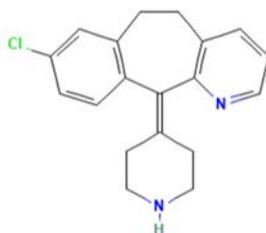
### Tricycliques [TADINE] (suite)

Loratadine



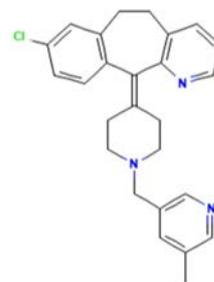
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3957>

Desloratadine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/124087>

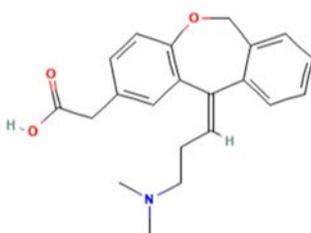
Rupatadine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/133017>

### Tricyclique (hors pipéridine)

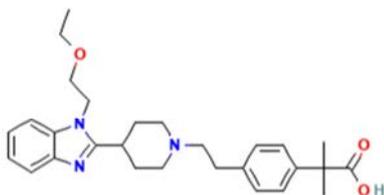
Olopatadine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281071>

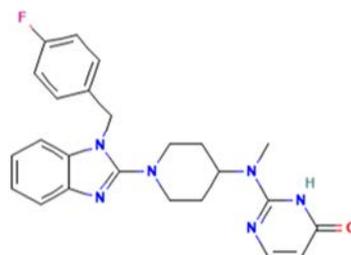
### Bicycliques [LASTINE]

Bilastine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/185460>

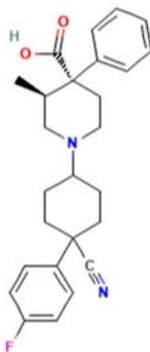
Mizolastine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65906>

### Autres pipéridines

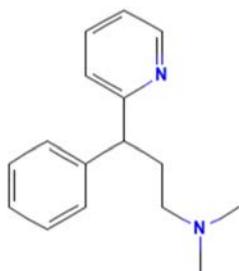
Lévocabastine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54385>

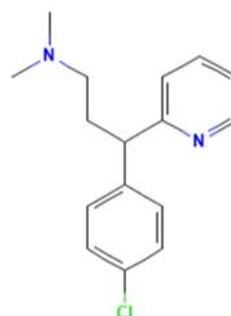
## Alkylamines [PHENIRAMINE]

Phéniramine



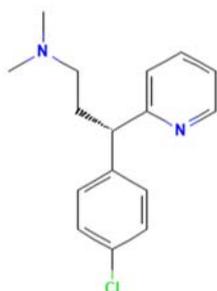
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4761>

Chlorphénamine ou chlorphéniramine



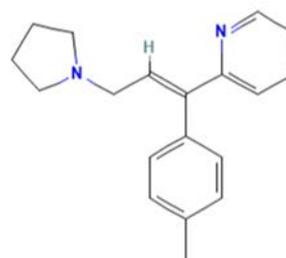
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2725>

Dexchlorphéniramine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33036>

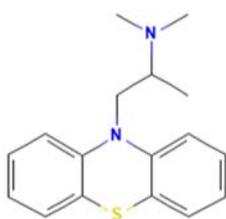
Triprolidine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282443>

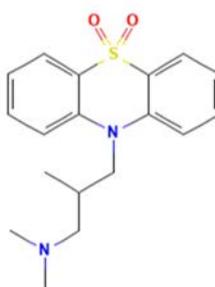
## Phénothiazines [AZINE]

Prométhazine



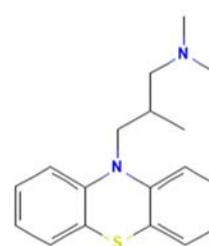
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4927>

Oxoméazine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19396>

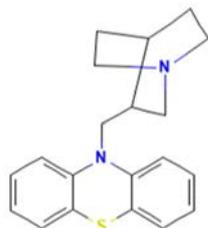
Alimémazine (ou trimeprazine)



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5574>

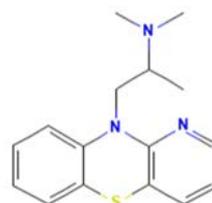
## Phénothiazines [AZINE] (suite)

Méquitazine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4066>

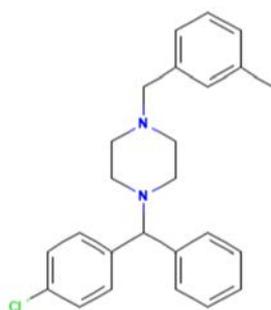
Isothipendyl



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3781>

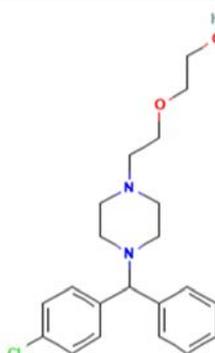
## Pipérazines [IZINE] ou [OZINE] ou [YZINE]

Méclozine



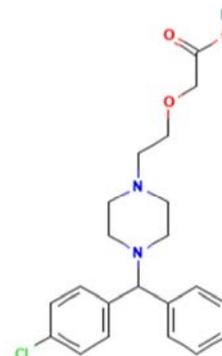
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4034>

Hydroxyzine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3658>

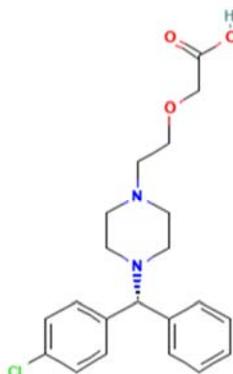
Cétirizine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2678>

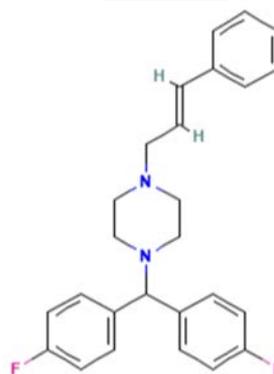
## Pipérazines (suite)

Lévocétirizine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1549000>

Flunarizine

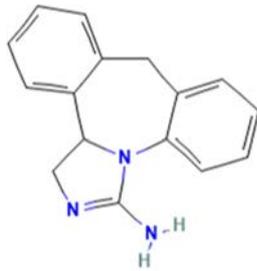


<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/941361>

## Autres structures chimiques

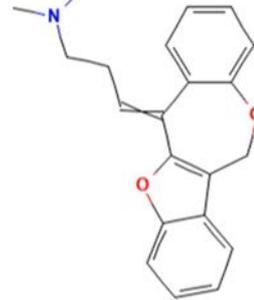
### Tétracycliques

Epinastine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3241>

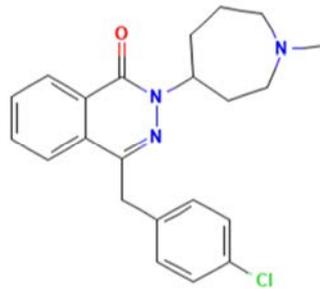
Oxétorone



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/36846>

### Autres

Azélastine



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2267>

**Annexe 2** : Indications thérapeutiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

**PREMIERE GENERATION**

**Alimémazine**

Théralène® comprimés et solution buvable	<u>A</u> : TTT des insomnies occasionnelles ou transitoires <u>E</u> de plus de 6 ans et pesant plus de 20 kg : TTT de courte durée et de 2 <sup>ème</sup> intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher) après échec des mesures comportementales seules
--	--

**Chlorphénamine**

Broncalène® sirop <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 15 ans (sirop adulte) et E de plus de 3 ans (sirop enfant)</u> : TTTS des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne
FervexRhume® cp, HumexLib® gélules (gél) <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : TTT au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux, de l'écoulement nasal clair et des larmoiements, des éternuements, des maux de tête et/ou fièvre
HumexRhume® cp et gél <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : TTT au cours des rhumes, des sensations de nez bouché, de l'écoulement nasal clair, des maux de tête et/ou fièvre

**Cyproheptadine**

Periactine® cp	<u>A et E de plus de 6 ans</u> : TTTS des manifestations allergiques diverses : rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire
----------------	---

**Dexchlorphéniramine**

Polaramine® cp	<u>A et E de plus de 6 ans</u> : TTTS des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire
Polaramine® solution injectable	<u>A et E de plus de 30 mois</u> : TTTS de l'urticaire aiguë

**Diméhydrinate**

Mercalm® cp <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 6 ans</u> : Prévention et TTT du mal des transports
Nausicalm® gél, sirop et sirop en sachets	<u>A et E de plus de 2 ans (selon les formes)</u> : Prévention et TTT du mal des transports <u>A et E de plus de 6 ans (selon les formes)</u> : TTTS de courte durée des N et V non accompagnés de fièvre

**Diphénhydramine**

Nautamine® cp	<u>A et E de plus de 2 ans</u> : Prévention et TTT du mal des transports
Actifed Rhume Jour/Nuit® cp <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : TTT au cours des rhumes, des sensations de nez bouché, de l'écoulement nasal clair, des maux de tête et/ou fièvre

**Doxylamine**

Donormyl® cp et cp orodispersibles, Lidène® cp	<u>A</u> : Insomnie occasionnelle
DoliRhumePro® cp <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : TTT au cours des rhumes, des sensations de nez bouché, de l'écoulement nasal clair, des maux de tête et/ou fièvre
Cariban® gél Xonvea® cp	<u>A</u> : TTTS des N et V de la grossesse qui ne répondent pas au TTT classique

**Flunarizine**

Sibelium® cp	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTT de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées
--------------	---

**Hydroxyzine**

Atarax® cp et sirop	<u>A</u> : manifestations mineures de l'anxiété <u>A et E de plus de 30 mois (selon les formes)</u> : prémédication à l'anesthésie générale, TTTS de l'urticaire <u>E de plus de 3 ans (selon les formes)</u> : TTT de courte durée et de 2 <sup>ème</sup> intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher) après échec des mesures comportementales seules
Hydroxyzine Renaudin® injectable	<u>A</u> : prémédication à l'anesthésie générale, manifestations mineures de l'anxiété

<b>Annexe 2 : Indications thérapeutiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)</b>	
<b>Isothipendyl</b>	
Apaisyl® gel, Sedermyl® crème	<u>A et E de plus de 2 ans</u> : TTTS local du prurit, en particulier piqûres d'insectes
<b>Kétotifène</b>	
Zagra®®, Zalg®®, Ketazed®®, Kétotifène Théa®®, collyres	<u>A et E à partir de 3 ans</u> : TTTS de la conjonctivite allergique saisonnière
Zaditen® gél, cp et solution buvable	<u>A et E de plus de 4 ans (selon les formes)</u> : TTTS de la rhinoconjonctivite allergique
<b>Méclozine</b>	
Agyrax® cp	TTTS de la crise vertigineuse, prévention et TTT du mal des transports
<b>Méfénidramium</b>	
Onctose®®, Onctose Hydrocortisone®®, crèmes <i>En association</i>	TTTS local du prurit, en particulier piqûres d'insectes
<b>Méquitazine</b>	
Primalan® cp et sirop	<u>A et E de plus de 2 ans (selon les formes)</u> : TTTS des manifestations allergiques diverses : rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire
<b>Oxétorone</b>	
Nocertone® cp	TTT de fond de la migraine
<b>Oxoméazine</b>	
Toplexil® sirop	<u>A et E de plus de 2 ans</u> : TTTS des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne
<b>Pizotifène</b>	
Sanmigran® cp	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTT de fond de la migraine
<b>Phéniramine</b>	
Fervex®, granulés pour solution buvable en sachets, Rhinofebral Jour/Nuit®, poudre pour solution buvable en sachets <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 6 ans (selon les formes)</u> : TTT au cours des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et des états grippaux, de l'écoulement nasal clair et des larmoiements, des éternuements, des maux de tête et/ou fièvre
<b>Prométhazine</b>	
Phenergan® cp	<u>A</u> : insomnies occasionnelles, insomnies transitoires
Phenergan® crème	<u>A et E de plus de 2 ans</u> : TTTS local du prurit, en particulier piqûres d'insectes
Phenergan® solution injectable	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : TTTS de l'urticaire aiguë
Fluisedal® et Tussisedal®, sirops <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 30 mois (Tussisedal®), de plus de 2 ans (Fluisedal®)</u> : TTTS des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne
<b>Tripolidine</b>	
ActifedRhume® cp <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 15 ans</u> : TTT au cours des rhumes, des sensations de nez bouché, de l'écoulement nasal clair, des maux de tête et/ou fièvre

**Annexe 2 : Indications thérapeutiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)**

**DEUXIEME GENERATION**

**Azélastine**

Allergodil® collyre	<u>A et E de plus de 4 ans</u> : TTTS des conjonctivites allergiques
Allergodil® solution pour pulvérisation nasale	<u>A et E de plus de 6 ans</u> : TTTS des rhinites saisonnières et perannuelles d'origine allergique
Dymista®, Synaze® suspensions pour pulvérisation nasale <i>En association</i>	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTTS de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle modérée à sévère lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou glucocorticoïde n'est pas considérée comme suffisante

**Bilastine**

Bilaska® et Inorial® cp, cp orodispersibles, solution buvable	<u>A et E de plus de 6 ans et pesant au moins 20 kg (selon les formes)</u> : TTTS de la rhinoconjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire
--	--

**Cétirizine**

Zyrtecset® cp, Zyrtec® solution buvable, Drill Allergie®, Alairgix Allergie® et Cétirizine EG labo Conseil® cp à sucer	<u>A et E de plus de 2 ans (selon les formes)</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles,</li> <li>• traitement des symptômes de l'urticaire aiguë</li> </ul>
--	--

**Desloratadine**

Aerius® cp et solution buvable	<u>A et E de plus de 1 an (selon les formes)</u> : TTTS de la rhinite allergique et de l'urticaire
--------------------------------	--

**Ebastine**

Kestin® cp et Kestinlyo® lyophilisats oraux	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTTS de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle et de l'urticaire
---	--

**Epinastine**

Purivist® collyre	<u>A et E de plus de 3 ans</u> : TTTS des conjonctivites allergiques saisonnières
-------------------	---

**Fexofénadine**

Telfast® cp Dosés à 120 mg	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTTS de la rhinite allergique saisonnière
Telfast® cp Dosés à 180 mg	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTTS du prurit au cours de l'urticaire chronique

**Lévocabastine**

Allergiflash®, Levofree®, Levophta® collyres	<u>A et E de plus de 6 ans</u> : conjonctivites allergiques
--	---

**Lévocétirizine**

Xyzall® cp	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTTS de la rhinite allergique (incluant la rhinite allergique persistante) et de l'urticaire
------------	--

**Loratadine**

Génériques Clarytine® cp	<u>A et E de plus de 6 ans ou pesant plus de 30 kg</u> : TTTS de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique
--------------------------	---

**Mizolastine**

Mizollen® et Mizocler® cp	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTTS de la rhinoconjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins), de la rhinoconjonctivite allergique perannuelle et de l'urticaire
---------------------------	---

**Olopatadine**

Opatanol® collyre	<u>A et E de plus de 3 ans</u> : TTT des signes et symptômes oculaires des conjonctivites allergiques saisonnières
-------------------	--

**Rupatadine**

Wystamm® cp	<u>A et E de plus de 12 ans</u> : TTTS de la rhinite allergique et de l'urticaire
-------------	---

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>PREMIERE GENERATION</b>			
<b>Alimémazine</b>			
<i>Les données pharmacocinétiques font défaut</i>			
<b>Chlorphénamine et Dexchlorphéniramine</b>			
Biodisponibilité entre 25 et 50%  $T_{max} = 2-6h$	Liaison aux PP à 72%  Passage dans le lait maternel et à travers le placenta	Important effet de premier passage hépatique  Métabolisme hépatique qui conduit à un métabolite inactif par déméthylation	Elimination rénale avec une même proportion éliminée sous forme inchangée et sous forme de métabolite  $T_{1/2}$ entre 14 et 25h  IR ou IH augmentent la demi-vie
<b>Cyproheptadine</b>			
$T_{max} : 6-9h$		Déméthylation suivie d'une oxydation et d'une hydroxylation puis d'une sulfoconjugaison	$T_{1/2} = 10-15h$  L'élimination rénale représente 2/3 à 3/4 de la clairance totale  5% est retrouvée sous forme inchangée dans les urines  Adaptation de posologie nécessaire chez IR
<b>Diméhydrinate</b>			
<i>Pas de données pharmacocinétiques spécifiques sur le diméhydrinate</i>			

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Diphénhydramine</b>			
Bonne (tractus gastro-intestinal)	Distribution dans tout le corps SNC compris  V <sub>d</sub> ajusté au poids corporel : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 14 L (38%)</li> <li>• Adolescent : 16 L (32%)</li> <li>• Enfant : 19,5 L (28%)</li> </ul> Forte liaison aux PP	Effet de premier passage hépatique → biodisponibilité absolue de 72% +/- 8%  Métabolisation dans le foie par déméthylation en N-déméthyl-diphénhydramine (DMPD) elle-même déméthylée en N,N-didéméthyl-diphénhydramine puis métabolisée par déamination oxydative en acide diphénylméthoxyacétique	Elimination principalement urinaire : 5 à 15% sous forme inchangée dans les urines et 50 à 65% sous forme de métabolites conjugués.  Demi-vies d'élimination plasmatiques (T <sub>1/2</sub> ) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte : 8,5-11,5h</li> <li>• Sujets âgés : 13,2 +/- 4.2h</li> <li>• Sujets cirrhotiques : 15,2 +/- 1.5h</li> </ul>
<b>Doxylamine</b>			
T <sub>max</sub> = 2h pour la forme cp enrobé et 1h pour la forme cp effervescent (Donormyl®) T <sub>max</sub> = 6-7h (Cariban®, Xonvea®) Absorption par le tube digestif Diminution de l'absorption si prise pendant un repas (Cariban®, Xonvea®)	Distribution générale rapide  Liaison aux PP faible (24% à albumine)	Partiellement métabolisée par le foie par déméthylation et N-acétylation (N-désalkylation)  Métabolites formés : N-desméthyl-doxylamine et N,N-didesméthyl-doxylamine	T <sub>1/2</sub> = 10h en moyenne  60% éliminé sous forme inchangée dans les urines  Les deux principaux métabolites sont excrétés dans les urines

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Flunarizine</b>			
<p><math>T_{max} = 2-4h</math></p> <p>L'acidité gastrique diminue absorption</p>	<p>Liaison aux PP à plus de 99%</p> <p>Grand volume de distribution (<math>V_d = 78L/kg</math>)</p>	<p>15 métabolites existants</p> <p>Métabolisation par le foie notamment principalement la voie du 2D6</p>	<p><math>T_{1/2}</math> de 5 à 15h</p> <p>Elimination principalement sous forme inchangée dans les fécès via la bile</p> <p>Moins de 1% est éliminé sous forme inchangée dans les urines</p>
<b>Hydroxyzine</b>			
<p>Rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal</p> <p>Pic plasmatique environ 2h après ingestion de la forme orale (sirop ou cp)</p>	<p>Large diffusion avec <math>V_d</math> de 16 L/kg chez l'adulte</p> <p>Diffusion au niveau cutané</p>	<p>Important effet de premier passage hépatique</p> <p>Fortement métabolisée par oxydation en différents métabolites dont la cétirizine, un métabolite actif</p> <p>Les autres métabolites sont des dérivés O ou N déalkylés</p> <p>Métabolisée par l'alcool déshydrogénase et les cytochromes CYP3A4/5 → attention risque d'interactions avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques</p>	<p>Clairance totale de 10 mL/min chez l'adulte sain et de 32 mL/min chez l'enfant</p> <p><math>T_{1/2}</math> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-20h chez l'adulte</li> <li>• 29h chez le sujet âgé (nécessité d'adaptation de posologie chez ce dernier)</li> <li>• 37h chez l'IH</li> <li>• IR : peu de modification mais clairance rénale de la cétirizine très ralentie</li> </ul> <p>Adaptation de posologie nécessaire chez IR et IH</p> <p>Chez l'enfant évolution de la cinétique d'élimination au cours de la croissance :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4h chez l'enfant de 1 an</li> <li>• 11h chez l'enfant de 14 ans</li> <li>•</li> </ul>
<b>Isothipendyl</b>			
<p><math>T_{max} = 1h</math></p>		<p>Important effet de premier passage hépatique</p>	<p>Excrétion urinaire</p>

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Kétotifène</b>			
<p>Bonne et rapide</p> <p><math>T_{max} = 2-4h</math></p> <p>Forme gélule est bioéquivalente à la forme solution buvable</p> <p>Pas d'influence de l'alimentation sur l'absorption</p> <p><u>Forme LP</u> : <math>T_{max} = 4-6h</math></p>	<p>Liaison aux PP à 75% avec une faible constante d'affinité</p> <p><math>V_d = 2.7 L/kg</math></p>	<p>Important effet de premier passage hépatique</p> <p>Important métabolisme hépatique avec trois voies principales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N-glucuroconjugaison sur le noyau pipéridyl</li> <li>- Réduction du groupement C=O en position 10</li> <li>- N-déméthylation</li> </ul> <p>Principal métabolite : kétotifène-N-glucuronide qui possède une très faible activité</p>	<p>Les métabolites sous forme libre et glucuroconjugués sont retrouvés dans le plasma et l'urine</p> <p><math>T_{1/2} = 20h</math></p> <p>Excrétion essentiellement urinaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 60-70% sous forme de métabolites</li> <li>• 22-27% sous forme de dérivés N-glucuroconjugués et dérivés OH-N-glucuroconjugués</li> <li>• 0.8% sous forme inchangée dans les urines</li> </ul> <p>Attention risque d'accumulation chez IR et IH</p>
<b>Méclozine</b>			
<p>Rapidement absorbée par le tractus intestinal chez le sujet à jeun</p> <p><math>C_{max} = 2.2h</math> pour la forme cp</p>	<p><i>Pas de données disponibles</i></p>	<p>Largement métabolisée</p> <p>Voies métaboliques : N-oxydation, N-déalkylation oxydative, méthyl-oxydation, hydroxylation aromatique, O-méthylation, glucuro et taurine conjugaisons</p>	<p><math>T_{1/2}</math> adulte : 5.7-11h environ</p> <p>Pas d'excrétion sous forme inchangée dans les urines</p> <p>IR : pas d'influence sur la PK de la méclozine IH : non évaluée mais effets probables</p>
<b>Méfénidramium</b>			
<i>Pas de données pharmacocinétiques disponibles</i>			
<p>Néanmoins, l'importance du passage transdermique et des effets systémiques dépend de la taille de la surface traitée, du degré d'altération épidermique, de la durée de traitement. Ces effets sont d'autant plus importants que le traitement est prolongé</p>			

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Méquitazine</b>			
Rapidement absorbée	Grand volume de distribution traduisant une forte diffusion dans les tissus extravasculaires	Importante biotransformation Implication des cytochromes P450 2D6 et 3A4  Métabolites hydroxylés et S-oxydés	T <sub>1/2</sub> d'environ 25h  L'excrétion de la méquitazine et de ses métabolites se fait par voie biliaire principalement L'excrétion sous forme inchangée dans les urines est très faible
<b>Oxétorone</b>			
Absorption rapide  Biodisponibilité de 10%  T <sub>max</sub> = 4h		95% est métabolisé sous forme de glucurono et sulfoconjugaion	T <sub>1/2</sub> = 24h  Elimination 50% par voie rénale et 50% par voie intestinale
<b>Oxoméazine</b>			
<i>Pas de données pharmacocinétiques spécifiques</i>			
<b>Phéniramine</b>			
Bonne	Grande affinité tissulaire		T <sub>1/2</sub> de 1h à 1h30  Elimination essentiellement rénale
<b>Pizotifène</b>			
Biodisponibilité de 75%  T <sub>max</sub> = 5h	Liaison aux PP à 91%  V <sub>d</sub> = 833L	Très métabolisé  La glucuroconjugaion est la voie principale Le métabolite N-glucuroconjugué est le métabolite principal	T <sub>1/2</sub> = 23h  Elimination : - 18% sous forme inchangée dans les fèces - Moins de 1% sous forme inchangée dans les urines - 55% sous forme de métabolites

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Prométhazine</b>			
Bonne	Liaison aux PP à 75%  Grand volume de distribution ( $V_d = 15 \text{ L/kg}$ )	Important effet de premier passage hépatique et importante métabolisation hépatique  Métabolisation en sulfoxyde de prométhazine principalement et dans une moindre mesure en déméthylprométhazine  Petit métabolisme également dans la paroi intestinale.	$T_{1/2} = 10-15\text{h}$  La clairance rénale représente moins de 1% de la clairance totale. Excrétion : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1% sous forme inchangée dans les urines</li> <li>• 20% sous forme de métabolites retrouvés dans les urines</li> </ul>
<b>Tripolidine</b>			
Bonne	90% liée aux PP	Fort effet de premier passage hépatique	Elimination urinaire avec une très faible partie éliminée sous forme inchangée dans les urines
<b>DEUXIEME GENERATION</b>			
<b>Azélastine</b>			
<i>Voie nasale</i> $T_{\max} = 30 \text{ min}$	Liaison aux PP à 80-90%  Grand volume de distribution	Métabolisation en N-desméthylazélastine (métabolite actif) par diverses enzymes principalement 3A4, 2D6 et 2C19	$T_{1/2} \text{ azélastine} = 20-25\text{h}$ $T_{1/2} \text{ métabolite actif de l'azélastine} = 45\text{h}$  Excrétion essentiellement par voie fécale  Possible intervention d'un cycle entéro-hépatique

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Bilastine</b>			
<p><math>T_{max} = 1.3h</math></p> <p>Biodisponibilité de 63%</p>	<p>Liaison aux PP à 84-90%</p> <p>Substrat de la P-gp → interaction avec kétoconazole, érythromycine et diltiazem</p> <p>Substrat de l'OATP → interaction avec jus de pamplemousse</p>	<p>Non métabolisée</p> <p>La bilastine est un probable inhibiteur de la P-gp mais n'est pas un inducteur ni un inhibiteur des cytochromes</p>	<p><math>T_{1/2} = 14.5h</math></p> <p>Elimination à 25% dans les urines et à 66.5% dans les fèces sous forme inchangée</p> <p>Augmentation de la <math>T_{1/2}</math> e chez les IR mais sans conséquence car large marge thérapeutique</p> <p>Pas d'effet chez IH</p> <p>Pas de différence chez sujet âgé</p> <p>PK linéaire</p>
<b>Cétirizine</b>			
<p><math>T_{max} = 1h \pm 30min</math></p> <p>Pas d'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité mais influence sur la vitesse d'adsorption</p> <p>Les formes gélules, cp et solution sont bioéquivalentes</p>	<p><math>Vd = 0.5 L/kg</math></p> <p>Liaison aux PP à 93%</p>	<p>Pas d'effet de premier passage hépatique important</p>	<p><math>T_{1/2}</math> adulte = 10h</p> <p><math>T_{1/2}</math> enfant 6-12 ans = 6h</p> <p><math>T_{1/2}</math> enfant 2-6 ans = 5h</p> <p><math>T_{1/2}</math> enfant 6-24 mois = 3.1h</p> <p>2/3 éliminé sous forme inchangée dans les urines</p> <p>PK linéaire</p> <p>Adaptation de posologie chez IR et chez IH avec IR associée</p>
<b>Desloratadine</b>			
<p>Bonne</p> <p><math>T_{max} = 3h</math></p>	<p>Liaison aux PP à 83-87%</p>	<p>La desloratadine n'est pas un inducteur ou un inhibiteur enzymatique</p> <p>Enzyme impliquée dans le métabolisme inconnue</p> <p>Existence de métaboliseurs lents de la desloratadine ce qui entraîne une majoration de l'exposition</p>	<p><math>T_{1/2} = 27h</math></p>

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Ebastine</b>			
Rapidement absorbée  $T_{max} = 2-4h$  Les formes lyocs et comprimés sont bioéquivalentes	Liaison aux PP à 97%	Important effet de premier passage intestinal et hépatique  Transformée quasiment entièrement en son métabolite actif la carébastine via le 3A4	$T_{1/2}$ de 15-19h  Excrétion urinaire à 66% sous forme de métabolites conjugués  PK linéaire  Pas de grande variation chez le sujet âgé Pas de grande variation chez IR ou IH
<b>Epinastine</b>			
$T_{max} = 2h$	$V_d = 417L$  Liaison aux PP à 64%	Moins de 10% est métabolisé	$T_{1/2} = 8h$  Elimination principalement par excrétion rénale sous forme inchangée
<b>Fexofénadine</b>			
$T_{max} = 1-3h$	Liaison aux PP à 60-70%	Pas de métabolisation hépatique	$T_{1/2} = 11-15h$  Elimination : essentiellement par voie biliaire dans les fèces et 10% sous forme inchangée dans les urines  PK linéaire
<b>Lévocabastine</b>			
<i>Voie ophtalmique</i>  Progressivement et partiellement résorbée  Biodisponibilité absolue d'environ 30% après administration unique  $T_{max} = 2h$ (après administration orale unique)			$T_{1/2} = 35-45 h$ (après administration orale)  Elimination principalement rénale sous forme inchangée

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Lévocétirizine</b>			
<p><math>T_{max} = 0.9h</math></p> <p>Pas d'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité mais influence sur la vitesse d'adsorption</p>	<p><math>V_d = 0.4 L/kg</math></p> <p>Liaison aux PP à 90%</p>	<p>Moins de 14% est métabolisé</p> <p>Interactions avec inducteurs et inhibiteurs enzymatiques négligeables</p> <p><u>Voies métaboliques</u> : oxydation aromatique (cytochromes autres que le 3A4), N et O déalkylation (3A4) et la conjugaison taurine (autres cytochromes que le 3A4)</p> <p>La lévocétirizine n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des cytochromes</p>	<p>PK linéaire et comparable à celle de la cétirizine</p> <p><math>T_{1/2} = 7.9h \pm 1.9h</math></p> <p><math>T_{1/2}</math> réduite chez les enfants</p> <p>Elimination :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>85.4% → urinaire (sous forme de métabolites et sous forme inchangée)</li> <li>12.9% → fécale</li> </ul> <p>Adaptation posologie chez IR</p>
<b>Loratadine</b>			
<p>Rapidement et bien absorbée</p> <p><math>T_{max}</math> loratadine = 1 à 1.5h <math>T_{max}</math> desloratadine = 1.5 à 3.7h</p> <p>La nourriture retarde d'absorption</p>	<p>Liaison aux PP loratadine : 97-99%</p> <p>Liaison aux PP desloratadine : 73-76%</p>	<p>Important effet de premier passage hépatique</p> <p>Métabolisation par cytochromes 3A4 et D26</p> <p>Le principal métabolite est la desloratadine qui est responsable en grande partie de l'effet clinique</p> <p>Augmentation des concentrations avec inhibiteurs enzymatiques comme le kétoconazole, l'érythromycine ou la cimétidine sans conséquence clinique</p>	<p><math>T_{1/2}</math> loratadine = 8.4h <math>T_{1/2}</math> desloratadine = 28h</p> <p>41% excrété dans les urines et 42% dans les fèces principalement sous forme de métabolites conjugués</p> <p>1% éliminé sous forme inchangée loratadine ou desloratadine dans les urines</p> <p>Profil PK comparable chez sujet sain adulte et sujet âgé</p>
<b>Mizolastine</b>			
<p>Rapide</p> <p><math>T_{max} = 1.5h</math></p> <p>Biodisponibilité de 65%</p> <p>IH ralentit l'absorption</p>	<p>Liaison aux PP à 98.4%</p> <p>IH prolonge la distribution</p>	<p>Glucuroconjugaison</p> <p>Implication du 3A4 dans l'une des autres voies métaboliques avec formation de métabolites hydroxylés de la mizolastine</p> <p>Pas de métabolite actif</p>	<p><math>T_{1/2} = 13h</math></p>

**Annexe 3** : Propriétés pharmacocinétiques des antihistaminiques H1 d'après le RCP des spécialités commercialisées (19)

Absorption	Distribution	Métabolisation Biotransformation	Elimination
<b>Olopatadine</b>			
<i>Voie ophtalmique</i>			Après administration orale :  $T_{1/2} = 8-12h$  Elimination rénale : 60-70% sous forme inchangée dans les urines  Deux métabolites détectés en faible quantité dans les urines : N-oxyde et mono-desméthyl
<b>Rupatadine</b>			
$T_{max} = 0.75h$  <u>Alimentation</u> : allongement du $T_{max}$ d'une heure et augmentation de 23% de l'aire sous la courbe des concentrations mais pas d'augmentation de la $C_{max}$ → pas de retentissement clinique  Augmentation de la $C_{max}$ chez le sujet âgé sans nécessité d'adapter la posologie	Liaison aux PP à 98.5-99%	Métabolisme pré-systémique important Métabolisation quasi complète de la rupatadine essentiellement par le 3A4  <u>Métabolites</u> : la desloratadine et les autres dérivés hydroxylés représentent respectivement 27% et 48% de l'exposition systémique totale des substances actives  La rupatadine entraîne une faible inhibition de la P-gp et du cytochrome 3A4	$T_{1/2} = 5.9 h$  Elimination rénale et dans les fèces La quantité retrouvée sous forme inchangée dans les urines et les fèces est négligeable  Augmentation de la demi-vie chez le sujet âgé sans nécessité d'adapter la posologie  PK linéaire

## *Serment de Galien*

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

**AUTEUR** : Justine BONNEFOUS

**TITRE** : Les antihistaminiques H1 : indications et dispensation à l'officine

**DIRECTEUR DE THESE** : Dr Barbora LAJOIE

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : Faculté de Pharmacie de Toulouse, le Mardi 21 Juin 2022

---

Résumé :

L'histamine, *via* ses quatre récepteurs H1, H2, H3 et H4, joue un rôle majeur dans de nombreuses fonctions physiologiques. Les antihistaminiques H1 sont classés en deux groupes : ceux de première génération, atropiniques et sédatifs, et ceux de deuxième génération non atropiniques et non sédatifs. Leurs indications sont variées : rhinoconjonctivite allergique, urticaire, nausées et vomissements, prurit lié aux piqûres d'insectes, insomnie, anxiété, crise vertigineuse, toux sèche, rhume, syndrome grippal et migraine. Selon l'indication ils pourront faire partie du traitement de référence, de l'arsenal thérapeutique possible ou ne pas faire partie des recommandations. Leur dispensation par le pharmacien d'officine impose la vérification de leurs contre-indications et interactions mais aussi la délivrance de conseils ciblés pour chaque spécialité et chaque indication, garantissant leur bon usage.

---

Antihistamines H1: indications and dispensation at the pharmacy

Abstract:

Histamine, through its four receptors H1, H2, H3 and H4, plays a major role in many physiological functions. Antihistamines H1 can be classified in two groups: the first generation ones, sedative and atropine, and the second generation ones, non-sedative and non-atropine. Their indications are various: allergic rhinoconjunctivitis, urticaria, nausea and vomiting, insect bite pruritus, insomnia, anxiety, dizzying crisis, dry cough, common cold, flu syndrome and migraine. Depending on the indication they can be part of the reference treatment, of the therapeutic arsenal or not being part of the recommendations. Their dispensing by the pharmacist enforce the verification of their contraindications and interactions but also the delivering of targeted advice for each medicine and each indication, ensuring their appropriate use.

---

**Mots-Clés** : histamine, antihistaminiques H1, indications, rhinoconjonctivite allergique, urticaire, nausées, vomissements, insomnie, anxiété, crise vertigineuse, toux sèche, rhume, syndrome grippal, migraine, dispensation, conseils

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Pharmacie

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR** : Faculté de Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques - 35 chemin des Maraîchers – 31 062 TOULOUSE Cedex 9 - France