

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/223442417>

Cardiotoxicité des antihistaminiques de deuxième génération

ARTICLE in REVUE FRANÇAISE D ALLERGOLOGIE ET D IMMUNOLOGIE CLINIQUE · JUNE 2006

Impact Factor: 0.24 · DOI: 10.1016/j.allerg.2006.05.001

READS

412

5 AUTHORS, INCLUDING:



[Karin Martin-Latry](#)

University of Bordeaux

48 PUBLICATIONS 611 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Karine Titier](#)

Université Victor Segalen Bordeaux 2

35 PUBLICATIONS 1,068 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Mathieu Molimard](#)

Université Victor Segalen Bordeaux 2

193 PUBLICATIONS 3,869 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Nicholas D Moore](#)

Université de Bordeaux

619 PUBLICATIONS 8,075 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Revue générale

Cardiotoxicité des antihistaminiques de deuxième génération ☆

Cardiotoxicity of second generation antihistamines

M. Dumoulin, K. Martin, K. Titier, M. Molimard, N. Moore *

Département de pharmacologie, université Victor-Segalen Bordeaux-II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France

Reçu le 28 mars 2006 ; accepté le 29 mai 2006

Disponible sur internet le 16 juin 2006

Résumé

Les antihistaminiques H1 sont commercialisés en France depuis le début des années 1940 chez l'adulte et l'enfant pour le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques cutanées (urticaire) ou muqueuses (rhinite...). Plusieurs molécules ont été retirées du marché suite à leur propension à induire sédation ou cardiotoxicité (terféndine et astémizole). Depuis les années 1990, plusieurs molécules présentées comme peu sédatives et non cardiotoxiques ont été commercialisées. Dans cet article, nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer les effets indésirables cardiaques des cinq dernières molécules mises sur la marché : la desloratadine, l'ébastine, la fexofénadine, la lévocétirizine et la mizolastine. L'état des lieux des connaissances montrent que ces molécules n'ont pas d'effet cardiaque en pratique clinique, sont très résistantes aux interactions médicamenteuses, tout en conservant une excellente tolérance centrale.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Histamine H1 antagonists are marketed in France since the early's 1940. There are indicated both in adults and children in urticaria and rhinitis. Several drugs have been retrieved from the market due to their ability to induce sedation or cardiotoxicity (terfenadine et astemizole). Since the ninety's, several new drugs presented as less sedative and cardiotoxic have been marketed. In this review we assessed the cardiac adverse effects of the five more recent marketed antihistamines: desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine. To date, data showed that these drugs have no cardiac effects in real daily practice, less drug interaction with no adverse effects on central nervous system.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cétirizine ; Desloratadine ; Ébastine ; Fexofénadine ; Lévocétirizine ; Mizolastine ; Intervalle QT ; Arythmie ; Antihistaminiques H1 ; Torsades de pointe

Keywords : Cetirizine; Desloratadine; Ebastine; Fexofenadine; Levocetirizine; Mizolastine; QT interval; Arrhythmia; Antihistamines; Torsades de pointe

1. Introduction

Les antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine, ou antihistaminiques H1 (AH1), sont commercialisés en France chez l'adulte et l'enfant pour le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques cutanées (urticaire) ou muqueuses (rhinite...). On les classe souvent en deux générations en fonction de leur ancienneté et de leur propension à induire sédation ou cardiotoxicité.

Après la commercialisation de la première molécule en 1942 [1], la phenbenzamine (Antergan), plus de 40 autres molécules antihistaminiques dites de « première génération » ont suivi : chlorphéniramine, diphenhydramine, hydroxyzine, prométhazine, pyrilamine, triprolidine... Bien que très efficaces en thérapeutique, ces produits entraînent fréquemment une sédation, due à un important passage à travers la barrière hématoencéphalique (d'où leur nom d'« antihistaminiques sédatifs »). À cause de leur faible spécificité au niveau des récepteurs H1 elles entraînent également des effets anticholinergiques, alpha-adrénergiques voire sérotoninergiques. Tous ces effets secondaires limitent des doses effectivement utilisables.

Dans le début des années 1980, de nouvelles molécules ont fait leur apparition. Grâce à leur nouveau profil pharmacolo-

* Conflit d'intérêt : cet article est issu d'un rapport réalisé à la demande du laboratoire Therabel.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicholas.moore@pharmaco.u-bordeaux2.fr (N. Moore).

gique (ne traversant pas, ou peu, la barrière hématoencéphalique ; meilleure affinité pour les récepteurs H1) qui améliorerait leur tolérance, les molécules antihistaminiques dites « de deuxième génération » ont progressivement remplacé les anciennes pour devenir une des classes médicamenteuses les plus prescrites dans les pays occidentaux [2].

La définition d'« antihistaminiques de deuxième génération » a été établie par consensus [3] : on définit comme AH1 de deuxième génération des molécules antihistaminiques apparues sur le marché après 1980 et qui présentent au moins une des propriétés suivantes :

- meilleure sélectivité pour les récepteurs H1 de l'histamine ;
- absence de sédation ;
- propriétés antiallergiques indépendantes de leur activité antihistaminique.

Les premières molécules commercialisées sont la terfénadine et l'astémizole en 1981. Peu après leur introduction, plusieurs cas d'allongement de l'espace QT, d'arythmies telles que des torsades de pointe (forme particulière de tachycardie ventriculaire) ont été rapportés (Fig. 1).

D'autres médicaments sont par ailleurs connus pour entraîner des prolongations de l'intervalle QT et des arythmies : les antiarythmiques, les prokinétiques (cisapride), les psychotropes (antidépresseurs et neuroleptiques), certains antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, cotrimoxazole) ou antifongiques (dérivés azolés) et l'halofantrine [4].

Dans la plupart de ces cas rapportés, les doses utilisées étaient nettement supérieures aux doses habituelles. Il s'agissait de surdosages volontaires [5,6] ou d'augmentation de leur concentration sanguine par inhibition de leur métabolisme hépatique : pathologies hépatiques (cirrhose...), administration concomitante de médicaments inhibiteurs enzymatiques (macrolides, kétoconazole, antagonistes H2) [7,8]. Mais des cas avec des doses utilisées en thérapeutique ont également été rapportés. Ceux-ci étaient associés à des facteurs génétiques (syndrome de QT long congénital), ou à d'autres facteurs prédisposant tels que les affections cardiaques ou les troubles

hydroélectrolytiques (hypokaliémie...) [2]. C'est vraisemblablement du fait de leur forte affinité pour le tissu myocardique que les concentrations toxiques ont pu être atteintes dans le myocarde.

En 1990, la Food and Drug Administration (FDA) fait modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces molécules. Plusieurs « Dear Doctor letter » sont envoyées en 1990, 1992 et 1996 pour mettre en garde contre le risque cardiaque. Plus de 200 cas d'arythmies cardiaques potentiellement fatales furent alors déclarées [9]. L'astémizole et la terfénadine ont été, par la suite, retirés du marché dans plusieurs pays [4], dont la France.

La cardiotoxicité de ces molécules et leur retrait du marché ont favorisé le développement de nombreuses recherches sur le sujet. L'étude de ces molécules potentiellement cardiotoxiques a été formalisée dans les recommandations ICH de l'EMA : évaluation préclinique du potentiel à augmenter l'espace QT (ICH S7B) et évaluation clinique de la prolongation de l'intervalle QT et du potentiel proarythmique (ICH E14) [10,11].

D'autres antihistaminiques, moins sédatifs et a priori moins cardiotoxiques, ont alors été développés : la cétirizine, la desloratadine, l'ébastine, la fexofénadine, la levocétirizine, la loratadine et la mizolastine avec comme objectif d'éviter aussi bien les effets indésirables typiques des antihistaminiques de première génération et en particulier la sédation, que les effets cardiaques des antihistaminiques de deuxième génération. Ces molécules diffèrent entre elles par plusieurs critères : la réversibilité de leur fixation au récepteur H1, leur distribution tissulaire, l'apparition ou non de métabolites actifs lors de leur métabolisme. Ces critères influent sur leur efficacité mais également sur leur tolérance. Elles sont parfois appelées antihistaminiques de troisième génération.

Après la notification de cas graves d'arythmie avec la terfénadine et l'astémizole, on s'est demandé s'il s'agissait d'un « effet classe » ou d'un « effet produit » et si ces récentes molécules AH1 allaient présenter les mêmes risques. Dans cet article, nous nous proposons de réaliser un état des lieux des connaissances concernant leurs effets indésirables cardiaques sur les études précliniques, cliniques et en post-AMM.

Cinq molécules seront étudiées : la desloratadine, métabolite actif de la loratadine, l'ébastine, la fexofénadine qui est le métabolite actif de la terfénadine, la lévocétirizine, isomère lévogyre actif de la cétirizine, elle-même dérivé carboxylé de l'hydroxyzine, et la mizolastine.

2. Rappel sur la physiologie cardiaque

Le potentiel d'action (PA) cardiaque est généré par le mouvement transmembranaire de différents ions (Na^+ , Ca^{2+} , et K^+) dans la cellule myocardique. Il se décompose en cinq phases (Fig. 2) :

- en phase 0, le PA se déclenche avec l'entrée dans la cellule d'un courant d'ions sodium Na^+ (I_{Na}) ;
- en phase 1, la cellule est dépolarisée : inactivation du canal sodique et sortie transitoire de potassium (I_{to}) ;

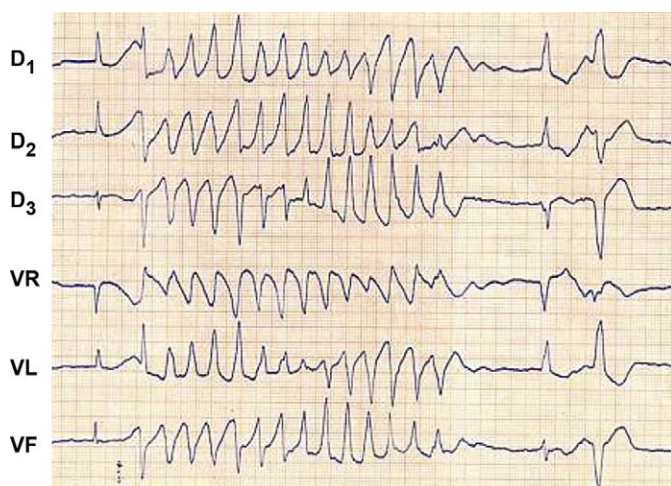


Fig. 1. Aspect typique de torsade de pointes.

- en phase 2, apparaît le plateau du PA résultant de la balance entre un courant entrant d'ions calcium Ca^{2+} (I_{Ca}) et un courant sortant repolarisant d'ions potassium ;
- en phase 3, la cellule se repolarise rapidement avec efflux d'ions K^+ . Le courant potassique « sortant rectifiant retardé » I_{Kr} est subdivisé en deux composantes, l'une rapide (I_{Kr}) et l'autre lente (I_{Ks}) ;
- en phase 4, le potentiel est maintenu par un courant sortant d'ions K^+ (I_{K1}).

Ainsi, la dépolarisation de la cellule ventriculaire résulte de l'influx rapide d'ions sodium à travers les canaux sodiques alors que la repolarisation implique à la fois les canaux sodiques et plusieurs canaux potassiques.

Les gènes codant pour ces canaux ont été identifiés : *Herg-Ikr*, *MiRP*, *KvLQT1-Iks*, *KCNE1* et *KCNE2* (minK)-Iks pour le potassium et *SCN5A-INa* pour le sodium. La principale sous-unité alpha du canal responsable du courant repolarisant retardé I_{Kr} humain est encodé par le gène *HERG* (human ether-a-go-go-related gene) [12,13]. Il a été découvert grâce à l'étude de sa mutation dans le syndrome du QT long congénital LQTS2. C'est l'étude des anomalies génétiques de ces gènes (syndrome du QT long congénital) qui a permis de mieux comprendre le lien entre l'inhibition de ces canaux et la prolongation de la repolarisation [14]. De nombreuses études se sont penchées sur l'inhibition du canal HERG par les molécules antihistaminiques H1 et le lien avec leur toxicité cardiaque.

La réduction des courants ioniques sortants (inhibition des canaux potassiques vus précédemment) et/ou l'augmentation des courants entrants pendant les phases 2 et 3 du PA prolongent la durée du PA et retardent la repolarisation. Ce retard de repolarisation favorise la survenue des postdépolarisations précoces (EAD, *early after depolarization*). En effet, la prolongation du PA réactive le courant sodique lent entrant et le courant calcique par réactivation du canal de type L et/ou activation du canal Na-Ca. Ces EADs peuvent donner naissance à un ou plusieurs PA prématurés interrompant ainsi la repolarisation précoce de la phase 3 et entraînant possiblement des arythmies (comme des extrasystoles ventriculaires multifocales et des torsades de pointe) [15,16].

Les torsades de pointes sont une variante de tachycardie ventriculaire qui se traduit par un aspect électrocardiographique particulier avec des complexes ventriculaires élargis, très déformés, rapides avec une fréquence voisine de 250/mm (Fig. 1) et un aspect en fuseau qui leur a valu leur nom. Bien qu'habituellement réversibles spontanément, elles peuvent entraîner la mort du sujet par arrêt cardiovasculaire ou par dégénérescence en fibrillation ventriculaire.

La prolongation du potentiel d'action myocardique se traduit par une modification du tracé de l'électrocardiogramme de surface (ECG). Sur l'ECG, la phase 0 du PA correspond à l'ensemble QRS, la phase 2 au segment ST et la phase 3 à l'onde T. La durée de la dépolarisation est mesurée par l'intervalle QRS. L'intervalle QT est une mesure de la durée de la dépolarisation et de repolarisation. Le retard de repolarisation de la cellule myocardique se traduit donc sur l'ECG par un allongement de l'intervalle QT.

L'intervalle QT est défini précisément par la distance entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T. Sa mesure comporte une marge d'incertitude liée essentiellement à la difficile détermination de la fin de l'onde T sur l'ECG. Sa durée varie en fonction de la fréquence cardiaque, du moment de la journée, de l'âge et du sexe. De ce fait, il n'y a pas de valeur clairement définie de la durée normale. On parle néanmoins de prolongation de l'espace QT (corrigé) au-dessus de 450 millisecondes chez l'homme et de 470 millisecondes chez la femme [10].

Du fait du lien important entre la fréquence cardiaque et la durée de la repolarisation, il est habituel de corriger le QT en fonction de la fréquence cardiaque, selon la formule générale $\text{QTc} = \text{QT} \times \text{RR}^{1/n}$. La correction la plus fréquemment utilisée est celle de Bazett ($n = 2$), surtout lorsqu'il y a une bradycardie. Lorsque la fréquence cardiaque est augmentée, la correction de Fredericia ($n = 3$) est plus exacte. De façon ponctuelle et expérimentale, il est possible de choisir pour chaque sujet ou produit la valeur exacte de n (y compris fractionnelle) qui permet de linéariser le QT [14].

Il est communément admis que même si le risque de torsade de pointe peut exister pour des valeurs inférieures, il est surtout apparent pour des valeurs de QTc supérieures à 500 millisecondes [17].

Outre la valeur absolue de l'intervalle QT, d'autres éléments peuvent augmenter le risque de torsade de pointes et d'aryth-

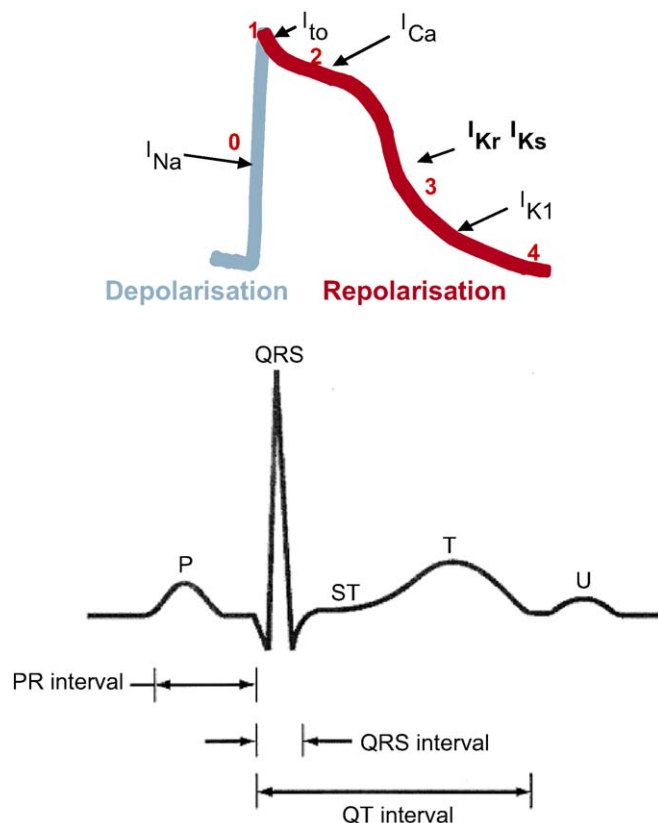


Fig. 2. Potentiel d'action myocardique et électrocardiogramme.

mie. Par exemple la dispersion du QT, qui se définit comme la différence entre la valeur maximale et minimale de l'intervalle QT, mesuré sur différentes dérivations d'un ECG multipistes. En effet, l'inhomogénéité de la repolarisation favorise les arythmies ventriculaires malignes. Les valeurs normales sont comprises dans la plupart des études entre 30 et 60 millisecondes. Une valeur supérieure à 80 millisecondes est considérée comme pathologique. De même la bradycardie, entre autres par l'émergence de foyers d'extrasystolie ou par l'expression des postdépolarisations précoces, est un facteur important de déclenchement d'EAD et de torsades de pointes. L'électrostimulation à fréquence rapide (supérieure à 90 battements/min) est un mode habituel de suppression des torsades en attendant l'élimination des produits incriminés ou la mise en œuvre d'autres mesures de traitement.

2.1. Torsade de pointes et antihistaminiques

Le risque d'arythmies et de torsade de pointe par les antihistaminiques ou par les autres médicaments affectant la repolarisation paraît lié à plusieurs facteurs, ceux-ci pouvant s'associer entre eux. On distingue :

- les facteurs liés à la molécule comme la capacité d'inhibition des canaux potassiques (HERG). Cette capacité est liée à la structure chimique de la molécule (modifiant son affinité pour les canaux), et à sa capacité à se concentrer dans les tissus, en particulier cardiaque [18]. Dans ce contexte, le lien entre concentration plasmatique et tissulaire est particulièrement important. Pour les produits fortement fixés dans le myocarde, toute augmentation des concentrations plasmatiques, qu'elle soit liée à un surdosage volontaire ou involontaire, ou à une interaction médicamenteuse avec un inhibiteur enzymatique (en particulier les macrolides) va augmenter fortement le risque arythmogène ; comme il est clairement mis en évidence avec la terfénadine ou l'astémizole ;
- les facteurs indépendants liés à l'environnement constitutionnel, pathologique ou thérapeutique. Ceux-ci augmentent le risque de torsade de pointes indépendamment du produit considéré. Il peut s'agir d'un syndrome de QT long congénital, de situations pathologiques (parfois iatrogènes) favorisant la survenue d'arythmies (hypokaliémie, bradycardie, ischémie myocardique, diabète), et/ou de la prise concomitante d'autres produits prolongeant la repolarisation (neuroleptiques, antiarythmiques). Plus le nombre de facteurs associés est grand, plus le risque d'arythmie est important.

Différents types d'études peuvent être réalisées afin d'évaluer le potentiel cardiotoxique d'une molécule :

- les études *in vitro* visant à évaluer l'interaction avec les canaux HERG (affinité, potentiel d'inhibition) ;
- les études expérimentales visant à évaluer l'impact sur la durée de dépolarisation et la survenue d'EAD ;

- les études cliniques visant à étudier l'impact sur l'intervalle QT et l'électrocardiogramme.

3. Études précliniques

Des recommandations ont été établies par les sociétés savantes et les instances réglementaires pour encadrer la mise en évidence expérimentale d'un effet proarythmogène des molécules en cours de développement [11,19].

3.1. Études visant à évaluer l'interaction avec les canaux HERG (affinité, potentiel d'inhibition)

Plusieurs études ont montré que les manifestations cardiaques associées à la prise d'astémizole ou de terfénadine pouvaient être expliquées par leur capacité à interférer avec le courant de repolarisation cardiaque I_{Kr} [20–22].

Depuis l'identification des gènes des canaux ioniques impliqués dans le potentiel d'action cardiaque ceux-ci ont été clonés et transfectés dans des cellules animales ou humaines afin de pouvoir étudier les canaux et courants ioniques. Le principal canal étudié est le canal HERG (*human ether a gogo-related gene*), correspondant au canal potassique I_{Kr}.

Les possibles interactions des AH1 avec les canaux HERG sont ainsi étudiées soit dans des cellules dans lesquelles ces canaux sont exprimés constitutivement (comme les myocytes cardiaques ou les neuroblastomes humains), soit dans des systèmes cellulaires d'expression hétérologue (oocytes de *Xenopus laevis*, cellules embryonnaires de rein humain (HEK 293), cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)). Le courant ionique de part et d'autre de la membrane cellulaire est mesuré avec deux microélectrodes (études de patch-clamp).

Ces études ont montré que les molécules AH1 n'avaient pas toutes la même activité sur les canaux ioniques : La mizolastine, à des concentrations plus élevées que celles utilisées en thérapeutique, est capable de bloquer les canaux HERG (*Xenopus* oocytes, HEK cellules, neuroblastomes humains SH-SY5Y, cellules ovariennes de hamster) [4,23]. Il en est de même pour l'ébastine. Son action a été étudiée dans les *Xenopus* oocytes [24] et dans les myocytes ventriculaires de rat [25].

La fexofénadine [26–28], la desloratadine (entre 10 nmol et 10 µmol soit jusqu'à 30 fois les concentrations usuelles retrouvées lors de l'administration de posologie usuelle à l'homme), et la cétirizine (jusqu'à six fois la concentration retrouvée) n'inhibent pas les canaux HERG (*Xenopus* oocytes) [29–33]. Concernant le courant I_{Ks} (lent), des effets inhibiteurs ont été rapportés sur les myocytes ventriculaires de cobayes avec l'ébastine [24] mais pas avec la mizolastine. La fexofénadine semble être peu inhibitrice [34]. Les études *in vitro* sur cœur animal isolé ont montré que la cétirizine avait un effet mineur et la fexofénadine un effet nul sur les courants potassiques [35].

D'autres études se sont penchées sur le lien entre les structures chimiques des AH1 et leurs capacités d'inhibition des canaux HERG. La lipophilie, la taille des molécules ainsi que la présence d'une amine tertiaire (ébastine) paraissent être liées

aux propriétés inhibitrices [28]. Certains AH1 possèdent, comme les antiarythmiques de classe III, une partie diarylalkylamine qui a la propriété d'inhiber les canaux potassiques. La lipophilie de la chaîne latérale est aussi importante dans l'activité bloquante des canaux K^+ . Sur cet aspect, la mizolastine est moins lipophile que la plupart des AH1 (ébastine, terfénadine,...) et ne possède pas de partie diarylalkylamine (Tableau 1). Cette faible lipophilie reflète un faible volume de distribution, ce qui, nous le verrons plus tard, semble être un élément important du profil cardiotoxique [36].

Si les études de patch-clamp apportent des informations intéressantes, en revanche elles n'étudient qu'un canal à la fois et ne permettent pas de voir ni les mouvements ioniques dans leur ensemble ni l'effet de l'inhibition d'un des canaux par rapport aux effets d'autres canaux (sodiques par exemple). L'inhibition d'un courant ionique n'entraîne pas forcément d'effet au niveau du PA. Enfin, les concentrations étudiées ne présument pas de la relation entre les concentrations plasmatiques habituellement réalisées en clinique et les concentrations tissulaires myocardiques, et donc du risque réel.

Donc si une absence d'action sur le canal HERG peut être présomptive d'un faible risque, un effet inhibiteur n'est pas toujours indicateur d'un risque clinique *in vivo*. Il faut compléter ces études par des études sur organe entier (cœur isolé), et *in vivo* chez l'animal et chez l'homme pour mesurer le potentiel arythmogène réel.

3.2. Études visant à évaluer l'impact sur la durée de dépolarisation et la survenue d'EAD

Elles permettent d'étudier les effets combinés des produits sur l'ensemble des canaux ioniques et sont réalisées sur tissu isolé [14,15]. Le tissu de Purkinje de lapin est fréquemment utilisé. Peu d'études publiées concernent les antihistaminiques de troisième génération.

Une étude a montré que la cétirizine, l'ébastine, et la fexofénadine à la concentration de 1 $\mu\text{mol/L}$ n'affectent pas significativement la durée du PA dans les fibres de Purkinje chez le lapin [37]. Il en est de même pour la desloratadine à la concentration de 10 $\mu\text{mol/L}$ [25,38]. Toutefois, l'ébastine et la cétirizine semblent prolonger de façon minime le PA à des concentrations plus élevées que celles utilisées en thérapeutique [39]. Bien que pour la cétirizine d'autres résultats semblent contradictoires [38]. Il n'y a pas de données publiées concernant la mizolastine sur les modèles expérimentaux ou sur les EAD.

Tableau 1
Lipophilie de quelques antihistaminiques H1 de deuxième génération

Molécule	Valeurs calculées du log P
Astémizole	5,8
Cétirizine	3,5
Ébastine	7,2
Fexofénadine	5,3
Loratadine	5,7
Mizolastine	2,9
Terfénadine	6,9

Détermination dans l'octanol-eau à pH 7,4. (données recherche Synthelabo).

Ces études enrichissent les connaissances sur ces molécules mais ne tiennent pas compte des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques ni de la concentration tissulaire.

3.3. Études visant à étudier l'intervalle QT et l'électrocardiogramme

Ainsi, le modèle du cœur perfusé à fréquence imposée de cobaye ou de lapin de Langendorff [14,15] est utilisé pour étudier l'intervalle QT et l'ECG chez l'animal. Il existe aussi des études sur animal entier plus ou moins sensibilisé par bradycardie ou hypokaliémie. Dans ce dernier type d'étude, nous n'avons également que peu de données.

La desloratadine ne modifie pas les paramètres ECG (QTc) du rat, du cobaye et du singe [29]. Aucune modification significative n'a non plus été notée en présence d'inhibiteur du cytochrome P450 (kétoconazole et érythromycine) [40].

La cétirizine semble modérément modifier les paramètres ECG du lapin [41]. Elle ne modifie en revanche pas ceux du cobaye quelle que soit la voie d'administration (orale ou intraveineuse) [42].

L'ébastine, administrée en intraveineux au cobaye, à des posologies d'une à quatre fois celles utilisées en thérapeutique, provoque une modification significative dose dépendante de l'ECG ainsi que de l'allongement de l'espace QT [43]. Toutefois, cet effet disparaît *per os* à la posologie de 10 mg dose totale dans cette étude même coadministré avec le kétoconazole [43].

Si les modèles animaux permettent d'évaluer l'effet pharmacologique des molécules destinées à être administrées à l'homme, ils possèdent néanmoins quelques limites :

- une absence d'homogénéité des courants ioniques cardiaques entre les espèces ;
- aucun résultat suffisamment clair pour permettre des conclusions sur la prédiction d'arythmies chez les humains.

Enfin, il n'y a pas de relation clairement définie entre la prolongation du QT (ECG) dans les études expérimentales et la survenue de torsade de pointe en clinique [44].

4. Études cliniques

4.1. Pharmacocinétique

Il est important de tenir compte de la pharmacocinétique de ces molécules car elle joue un rôle important dans la survenue des effets cardiaques. Deux paramètres pharmacocinétiques sont pertinents à prendre en compte : la distribution tissulaire des molécules, notamment myocardique, et leur métabolisation par certaines enzymes pouvant être la cible d'interactions médicamenteuses :

- il existe de grandes différences de distribution tissulaire et de fixation myocardique entre les antihistaminiques. La distribution tissulaire est reflétée par le volume de distribution

(VD) qui est d'autant plus élevé que le médicament est distribué dans les tissus. L'ébastine est très distribuée (VD entre 90 et 120 L/kg), ainsi que, dans une moindre mesure, la desloratadine (VD = 40 L/kg). Le VD de la fexofénadine est d'environ 5 L/kg. La lévocétirizine et la mizolastine sont très peu distribuées (VD de 0,56 et 1,4 L/kg respectivement [45]). Cependant, le volume de distribution est une donnée globale, et ne préjuge pas de la distribution du produit dans les divers tissus de l'organisme. Par exemple, malgré une forte distribution tissulaire de certains de ces anti-H1, aucun n'a de distribution intracérébrale significative, ce qui explique le faible risque de somnolence. En revanche, les distributions dans les autres tissus, et en particulier le myocarde, sont moins souvent étudiées. Il existe des données concernant la mizolastine, dont le ratio concentration cardiaque vs plasmatique est très faible (0,5) [4]. Contrairement à d'autres produits (terfénadine et astémizole), la concentration tissulaire restera donc bien inférieure à la concentration plasmatique, élément dont il faudra tenir compte dans l'interprétation des données *in vitro* par exemple. En effet, les données *in vitro* ne peuvent s'interpréter qu'en fonction de concentrations tissulaires atteintes au cours du traitement habituel ou lors des surdosages volontaires ou involontaires [18,46] ;

- le second élément important concerne les interactions médicamenteuses. Les molécules métabolisées par les cytochromes hépatiques notamment le CYP450 3A4 sont à haut risque d'interactions médicamenteuses. En effet, leur métabolisme peut être, entre autre, ralenti en présence de médicaments inhibiteurs enzymatiques du CYP450 3A4 tels que les antifongiques de la famille des azolés (kétoconazole...) ou les antibiotiques de la famille des macrolides hors spiramycine (érythromycine, azithromycine...). La coadministration de molécules avec ces inhibiteurs entraîne alors une augmentation des concentrations plasmatiques et un risque accru d'effets indésirables. C'est en partie ce qui a expliqué les effets indésirables cardiaques de la terfénadine et de l'astémizole survenus lors de la coadministration d'érythromycine ou de kétoconazole. La coadministration d'un anti-infectieux et d'un antihistaminique est fréquente, soit parce que des infections s'accompagnent de signes allergiques, soit que des manifestations allergiques cutanées soient surinfectées (en particulier chez les sujets atopiques, souvent traités par des doses très fortes d'antihistaminiques), soit encore que les antihistaminiques soient utilisés pour s'opposer à des effets indésirables de type allergiques ou pseudoallergiques des antibiotiques.

La fexofénadine et la lévocétirizine sont faiblement métabolisées (plus de 85 % sont retrouvés inchangé dans les fèces pour la fexofénadine et dans les urines pour la cétirizine). Le risque d'interaction médicamenteuse, notamment avec les inhibiteurs enzymatiques, est donc très faible. Bien que la desloratadine, l'ébastine et la mizolastine soient intensivement métabolisées au niveau hépatique [47–49], peu de risques d'interaction ont été mis en évidence.

Il est important également de garder à l'esprit que certains inhibiteurs enzymatiques (kétoconazole, érythromycine...) peuvent entraîner par eux-mêmes des allongements du QT [4].

4.2. Essais cliniques

Nous résumerons, pour chaque anti-H1, les essais cliniques de phase I réalisés chez le volontaire sain à la fois aux posologies usuelles et aux posologies plus élevées que celles utilisées en thérapeutique ainsi que les essais ayant évalué le risque d'interaction médicamenteuse, puis les données provenant des essais cliniques de phase II et III.

4.2.1. Cétirizine et lévocétirizine

La cétirizine administrée à 35 volontaires sains à une dose six fois plus élevée que celle recommandée (60 mg/j) pendant sept jours n'a pas d'incidence sur l'intervalle QT [50].

On n'observe pas non plus d'allongement du QT chez les enfants traités par cétirizine coadministrée avec de l'érythromycine [51].

Les essais cliniques réalisés avec la lévocétirizine, administrée à des posologies entre 5 et 10 mg/j chez des patients traités pour rhinite allergique pendant deux jours à six semaines, n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables cardiaques significatifs par rapport au placebo ; cela aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [52–56].

4.2.2. Desloratadine

Aucune modification ECG n'a été observée chez le sujet âgé (113 volontaires sains) traité avec la desloratadine 5 mg/j pendant dix jours [57]. La desloratadine, comme la loratadine, possède un profil d'effets indésirables similaire à celui du placebo et n'a pas d'effet cardiotoxique significatif chez l'adulte et chez l'enfant [33,58,59].

La desloratadine est fortement métabolisée par le foie. Sa coadministration avec divers inhibiteurs enzymatiques a été par conséquent beaucoup étudiée. Malgré une légère augmentation de la concentration plasmatique, aucune modification significative des paramètres ECG n'a été montrée lors de la coadministration de desloratadine 7,5 mg/j avec l'érythromycine 500 mg pendant dix jours chez 24 volontaires sains [60] ainsi qu'avec le kétoconazole 200 mg [61]. D'autres études ont confirmé les résultats avec le kétoconazole coadministré avec la loratadine [62].

On retrouve les mêmes résultats avec l'administration concomitante d'azithromycine et de cimétidine [63,64].

Aucun changement significatif sur l'ECG n'a été également observé chez 54 volontaires sains traités par desloratadine concomitamment avec la fluoxétine, un inhibiteur du CYP2D6 [65].

4.2.3. Ébastine

L'ébastine à des posologies cinq fois supérieures à celles utilisées en thérapeutique, n'a pas montré d'effet significatif sur l'intervalle QT chez 32 volontaires sains [66]. Aucune

modification n'a non plus été observée chez des sujets jeunes et âgés volontaires sains avec 10 mg d'ébastine [67].

Une étude croisée réalisée avec l'ébastine 60 et 100 mg/j (trois à cinq fois la dose journalière recommandée) comparée au placebo pendant une semaine montre que l'ébastine à 100 mg/j allonge significativement le QT par rapport au placebo, mais pas à la dose de 60 mg/j. Aucune arythmie n'a été observée [39].

L'administration concomitante d'ébastine 20 mg avec du kétoconazole 400 mg ne produit pas de changement significatif des paramètres cardiaques chez les volontaires sains hommes (données Rhône-Poulenc recherche 1998). Aucun effet clinique n'a été relevé.

Deux revues de la littérature ont été réalisées sur l'ébastine [39,68]. Aucun effet indésirable cardiaque grave n'a été mis en évidence. Dans certains essais cliniques, il a été mis en évidence une augmentation significative du QT par rapport à l'état basal après une semaine de traitement à posologie de 20 mg sans que cela soit considéré comme cliniquement significatif : aucun patient n'avait d'intervalle QTc supérieur à 500 millisecondes ni d'augmentation de plus de 25 % par rapport à l'état basal.

4.2.4. Fexofénadine

Aucun changement significatif sur l'intervalle QT n'a été mis en évidence avec la fexofénadine chez des volontaires sains à des posologies jusqu'à 11 fois plus élevées qu'en thérapeutique [69].

Dans les essais cliniques étudiant la fexofénadine à des posologies entre 40 et 480 mg/j, l'incidence des effets indésirables n'était pas significativement différente du placebo [70,71].

4.2.5. Mizolastine

La mizolastine administrée à des volontaires sains jusqu'à 75 mg (en dose unique) et 40 mg (en dose répétée) (ce qui correspond à des posologies 7,5 à 4 fois plus élevées que celles usuellement utilisées en thérapeutique) n'a pas montré d'incidence sur l'intervalle QT [4,72,73].

Aucun effet significatif clinique sur l'ECG de volontaires sains n'a également été mis en évidence à des posologies de 10 à 40 mg/j pendant sept jours [72,73], ni chez 15 femmes âgées de 66 à 77 ans traitées par une seule dose de 10 mg [74,75].

Les concentrations plasmatiques de la mizolastine ne sont pas significativement modifiées lors de la coadministration de kétoconazole ou d'érythromycine [4,47].

Aucune modification jugée significative du QT n'a également été mise en évidence chez 211 sujets souffrant d'urticaire chronique, à qui on a administré 10 à 15 mg/j de mizolastine pendant un an [76].

5. Expérience en utilisation réelle

En l'absence de suivi ECG systématique en situation réelle d'utilisation, les informations après la mise sur le marché relèvent d'une part des déclarations spontanées aux systèmes de

pharmacovigilance, ou publiées dans la littérature, d'autre part des données provenant d'essais cliniques et d'études de suivi post-AMM. Cependant, comme l'allongement du QT est une observation asymptomatique, ne seront relevées que les arythmies symptomatiques.

L'analyse des cas notifiés au système de pharmacovigilance français [77] montre que, sans juger de leur responsabilité potentielle, le taux de notification d'effets indésirables cardiaques est sensiblement identique entre les six antihistaminiques H1 de dernière génération. En effet, ce taux varie entre 2 et 9 % de l'ensemble des cas déclarés.

Dans une étude post-AMM réalisée sur 5408 sujets traités par mizolastine 10 mg/j pendant 15 jours pour rhinoconjonctivite allergique saisonnière, il n'est pas fait mention de la survenue d'effets indésirables cardiaques. Aucun effet indésirable cardiaque notable n'a non plus été relevé lors d'un essai clinique observationnel réalisé sur 2405 patients traités pendant deux à six mois par mizolastine à la posologie de 10 mg/j pour urticaire chronique [78].

Un cas de prolongation du QT a été publié avec la fexofénadine. Il s'agit d'un homme de 67 ans avec antécédent d'hypertrophie ventriculaire gauche [79].

Plusieurs cas de troubles du rythme cardiaque attribués à la prise de cétirizine ont été retrouvés dans la littérature. Le premier concerne un patient insuffisant rénal chronique dialysé, en hypokaliémie, ayant présenté des épisodes de torsade de pointe suite à un surdosage [80]. Deux des trois suivants n'ont été publiés ni en anglais ni en français et nous n'avons eu donc accès qu'au résumé. Dans la première observation, il s'agissait d'une patiente avec antécédent d'anorexie depuis deux ans ayant pris 270 mg de cétirizine lors d'une tentative d'autolyse. Elle a présenté une acidose métabolique avec hypokaliémie, hypotension artérielle systémique, bradycardie, convulsions puis fibrillation ventriculaire avec arrêt cardiaque fatal [81]. L'autre observation concerne un enfant de 12 ans ayant pris 12 fois la dose recommandée (60 mg) et dont l'ECG n'a pas été modifié [82]. Enfin, le dernier cas concerne aussi un surdosage chez un enfant [83].

Aucun effet indésirable cardiaque n'a été relevé dans une étude de cohorte réalisée sur 47 953 patients traités par desloratadine pour rhinite allergique pendant 38 jours [33].

Un cas de survenue d'arythmie cardiaque et aucun de prolongation de l'intervalle QT n'a été rapporté dans une cohorte de 16 638 patients traités par fexofénadine. Les auteurs concluaient que, même si la fexofénadine peut être associée à la survenue d'effets indésirables cardiaques graves, l'incidence est rare [84,85].

L'analyse des données de pharmacovigilance de l'OMS en 1997 montrait que la cétirizine et la loratadine présentaient le plus bas taux d'incidence de troubles du rythme cardiaque et de décès cardiaques parmi les anti-H1 [86].

6. Discussion

Le problème de la cardiotoxicité des antihistaminiques a été un événement important de la pharmacovigilance de ces der-

nières années. En effet, les cas de torsade de pointe et de mort subite avec la terféndine et l'astémizole sont apparus alors que ces médicaments, très largement utilisés, étaient sur le point d'accéder à un statut de vente libre sans ordonnance, tant aux USA qu'en Europe. La découverte soudaine que ces produits, très largement répandus et très bien tolérés par l'immense majorité des utilisateurs, pouvaient ne pas être si sûrs a créé un choc. Associée aux autres problèmes similaires apparus à la même période avec le mibéfradil [87–89], le cisapride [15, 90–92] et autres produits, elle a permis d'attirer l'attention sur le risque lié à la prolongation de QT et aux torsades de pointes.

Ces arythmies étaient en rapport avec, d'une part l'utilisation de doses très importantes, permises par l'excellente tolérance clinique de ces produits (par rapport à la très importante somnolence induite par les produits de première génération), et d'autre part par les interactions métaboliques.

Tous les produits qui ont été commercialisés après la terféndine et l'astémizole ont donc été très soigneusement évalués pour en mesurer le potentiel arythmogène et le risque réel. Cette évaluation repose d'une part sur l'exploration in vitro du potentiel d'inhibition du canal HERG, des modifications du potentiel d'action, de la capacité à induire des postpotentiels et à augmenter la dispersion du QT, voire à induire des arythmies expérimentales ; et d'autre part sur l'existence d'un allongement de QT chez l'homme dans les essais cliniques. Enfin, elle se fonde sur l'identification, en utilisation réelle, de manifestations évocatrices (arythmies authentifiées, malaises ou syncopes ; et ce d'autant que certaines torsades peuvent survenir sans allongement préalable de QTc [44]). L'exploration des interactions métaboliques et de la fixation tissulaire myocardique rentre également en ligne de compte pour l'évaluation du risque éventuel lié à ces produits.

L'importance des études sensibilisant à l'effet proarythmique (stimulation à fréquence lente, hypokaliémie), aux implications métaboliques des interactions médicamenteuses et de la fixation tissulaire a été rendue très claire avec l'histoire des antihistaminiques de deuxième génération.

7. Conclusion

Les antihistaminiques récemment commercialisés (cétirizine, desloratadine, ébastine, fexofénadine, levocétirizine, loratadine et mizolastine) n'ont pas d'effet cardiaque en pratique clinique, sont très résistants aux interactions médicamenteuses, tout en conservant une excellente tolérance centrale.

Références

- [1] Halpern B. Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des antiallergiques. *Arch Int Pharmacodynamic* 1942;68:339–407.
- [2] Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:233–52.
- [3] Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C, Church MK, Bindsley-Jensen C, Nagy L, et al. The clinical safety of H1-receptor antagonists. An EAACI position paper. *Allergy* 1996;51(10):666–75.
- [4] Yap YG, Camm AJ. The current cardiac safety situation with antihistamines. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 1):15–24.

- [5] Craft TM. Torsade de pointes after astemizole overdose. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6521):660.
- [6] Davies AJ, Harindra V, McEwan A, Ghose RR. Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. *BMJ* 1989;298(6669):325.
- [7] Honig PK, Wortham DC, Lazarev A, Cantilena LR. Grapefruit juice alters the systemic bioavailability and cardiac repolarization of terfenadine in poor metabolizers of terfenadine. *J Clin Pharmacol* 1996;36(4):345–51.
- [8] Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena Jr. LR. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990;264(21):2788–90.
- [9] Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32(4):489–98.
- [10] ICH. ICH-E14. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. E14. 2005.
- [11] ICH. ICH-S7B. The non clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) bu human pharmaceuticals. 2005.
- [12] Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the *I*kr potassium channel. *Cell* 1995;81(2):299–307.
- [13] Warmke JW, Ganetzky B. A family of potassium channel genes related to egg in *Drosophila* and mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(8):3438–42.
- [14] Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000;47(2):219–33.
- [15] Malik MJ, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001;24(5):323–51.
- [16] Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001;104(4):569–80.
- [17] Thomas SH. Drugs, QT interval abnormalities and ventricular arrhythmias. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994;13(2):77–102.
- [18] Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W, et al. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005;28(1):35–51.
- [19] Recanatini M, Poluzzi E, Masetti M, Cavalli A, De Ponti F. QT prolongation through HERG K⁺ channel blockade: current knowledge and strategies for the early prediction during drug development. *Med Res Rev* 2005;25(2):133–66.
- [20] Sanguinetti MC. Na⁺-activated and ATP-sensitive K⁺ channels in the heart. *Prog Clin Biol Res* 1990;334:85–109.
- [21] Salata JJ, Jurkiewicz NK, Wallace AA, Stupinski 3rd RF, Guinasso Jr. PJ, Lynch Jr. JJ. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H1-receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and pyrilamine. *Circ Res* 1995;76(1):110–9.
- [22] Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269(12):1532–6.
- [23] Taglialatela M, Pannaccione A, Castaldo P, Giorgio G, Annunziato L. Inhibition of HERG1 K(+) channels by the novel second-generation antihistamine mizolastine. *Br J Pharmacol* 2000;131(6):1081–8.
- [24] Ko CM, Ducic I, Fan J, Shuba YM, Morad M. Suppression of mammalian K⁺ channel family by ebastine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281(1):233–44.
- [25] Ohtani H, Hanada E, Hirota M, Sato H, Kotaki H, Sawada Y, et al. Inhibitory effects of the antihistamines epinastine, terfenadine, and ebastine on potassium currents in rat ventricular myocytes. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(9):1059–63.
- [26] Scherer CR, Lerche C, Decher N, Dennis AT, Maier P, Ficker E, et al. The antihistamine fexofenadine does not affect *I*kr currents in a case report of drug-induced cardiac arrhythmia. *Br J Pharmacol* 2002;137(6):892–900.
- [27] Roy M, Dumaine R, Brown AM. HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating antihistamine terfenadine. *Circulation* 1996;94(4):817–23.

- [28] Taglialatela M, Castaldo P, Pannaccione A, Giorgio G, Genovese A, Marone G, et al. Cardiac ion channels and antihistamines: possible mechanisms of cardiotoxicity. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 3):182–9.
- [29] Kreutner W, Hey JA, Chiu P, Barnett A. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. *Arzneimittelforschung* 2000;50(5):441–8.
- [30] Taglialatela M, Castaldo P, Taglialatela M, Pannaccione A, Castaldo P, Giorgio G, et al. Molecular basis for the lack of HERG K⁺ channel block-related cardiotoxicity by the H1 receptor blocker cetirizine compared with other second-generation antihistamines. *Mol Pharmacol* 1998;54(1):113–21.
- [31] Walsh GM, Annunziato L, Frossard N, Knol K, Levander S, Nicolas JM, et al. New insights into the second generation antihistamines. *Drugs* 2001;61(2):207–36.
- [32] Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001;56(Suppl 65):7–13.
- [33] Berger WE. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Saf* 2005;28(12):1101–18.
- [34] Meeves SG, Appajosyula S. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: a unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4 Suppl):S69–77.
- [35] Carmeliet E. Effects of cetirizine on the delayed K⁺ currents in cardiac cells: comparison with terfenadine. *Br J Pharmacol* 1998;124(4):663–8.
- [36] Tillment JP. A low distribution volume as a determinant of efficacy and safety for histamine (H1) antagonists. *Allergy* 1995;50(24 Suppl):12–6.
- [37] Cavero I, Mestre M, Guillon JM, Heuillet E, Roach AG. Preclinical in vitro cardiac electrophysiology: a method of predicting arrhythmogenic potential of antihistamines in humans? *Drug Saf* 1999;21(Suppl 1):19–31 (discussion 81–7).
- [38] Davie C, Pierre-Valentin J, Pollard C, Standen N, Mitcheson J, Alexander P, et al. Comparative pharmacology of guinea pig cardiac myocyte and cloned HERG (Ikr) channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(11):1302–9.
- [39] Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, Gillen M, Roberts DJ, Morganroth J. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 3):200–5.
- [40] Norman P, Dihlmann A, Rabasseda X. Desloratadine: a preclinical and clinical overview. *Drugs Today (Barc)* 2001;37(4):215–27.
- [41] Gilbert JD, Cahill SA, McCartney DG, Lukas A, Gross GJ. Predictors of torsades de pointes in rabbit ventricles perfused with sedating and non-sedating histamine H1-receptor antagonists. *Can J Physiol Pharmacol* 2000;78(5):407–14.
- [42] Hey JA, del Prado M, Sherwood J, Kreutner W, Egan RW. Comparative analysis of the cardiotoxicity proclivities of second generation antihistamines in an experimental model predictive of adverse clinical ECG effects. *Arzneimittelforschung* 1996;46(2):153–8.
- [43] Hey JA, del Prado M, Kreutner W, Egan RW. Cardiotoxic and drug interaction profile of the second generation antihistamines ebastine and terfenadine in an experimental animal model of *torsade de pointes*. *Arzneimittelforschung* 1996;46(2):159–63.
- [44] Morganroth J. Relations of QTc prolongation on the electrocardiogram to torsades de pointes: definitions and mechanisms. *Am J Cardiol* 1993;72(6):10B–13B.
- [45] Simons FE. Comparative pharmacology of H1 antihistamines: clinical relevance. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9A):38S–46S.
- [46] Titier K, Canal M, Deridet E, Abouefath A, Gromb S, Molimard M, et al. Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199(1):52–60.
- [47] Lebrun-Vignes B, Diquet B, Chosidow O. Clinical pharmacokinetics of mizolastine. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(7):501–7.
- [48] Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18(4):399–411.
- [49] Roberts DJ. A preclinical overview of ebastine. Studies on the pharmacological properties of a novel histamine H1 receptor antagonist. *Drugs* 1996;52(Suppl 1):8–14.
- [50] Sale ME, Barbey JT, Woosley RL, Edwards D, Yeh J, Thakker K, et al. The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56(3):295–301.
- [51] Delgado LF, Pferferman A, Sole D, Naspitz CK. Evaluation of the potential cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizole, loratadine, and cetirizine in atopic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(4):333–7.
- [52] Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the environmental exposure unit (EEU). *Int J Clin Pract* 2004;58(2):109–18.
- [53] de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(3):267–75.
- [54] Leynadier F, Mees K, Arendt K, Pinelli ME. Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55(4):305–12.
- [55] Potter PC. Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(2):175–80.
- [56] Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf* 2001;24(2):119–47.
- [57] Affrime M, Banfield C, Gupta S, Cohen A, Boutros T, Thonoor M, et al. Effect of race and sex on single and multiple dose pharmacokinetics of desloratadine. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 1):21–8.
- [58] Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):1959–65.
- [59] Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):535–41.
- [60] Banfield C, Hunt T, Reyderman L, Statkevich P, Padhi D, Affrime M. Lack of clinically relevant interaction between desloratadine and erythromycin. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 1):29–35.
- [61] Banfield C, Herron J, Keung A, Padhi D, Affrime M. Desloratadine has no clinically relevant electrocardiographic or pharmacodynamic interactions with ketoconazole. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 1):37–44.
- [62] Chaikin P, Gillen MS, Malik M, Pentikis H, Rhodes GR, Roberts DJ. Co-administration of ketoconazole with H1-antagonists ebastine and loratadine in healthy subjects: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(3):346–54.
- [63] Khalilieh S, Frishna G, Marino M, et al. Lack of interaction with coadministration of desloratadine and cimetidine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:110 [abstract].
- [64] Gupta S, Banfield C, Kantesaria B, Marino M, Clement R, Affrime M, et al. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2001;23(3):451–66.
- [65] Gupta S, Banfield C, Kantesaria B, Flannery B, Herron J. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of desloratadine and fluoxetine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44(11):1252–9.
- [66] Gillen MS, Miller B, Chaikin P, Morganroth J. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(2):201–4.
- [67] Huang MY, Argenti D, Wilson J, Garcia J, Heald D. Pharmacokinetics and electrocardiographic effect of ebastine in young versus elderly healthy subjects. *Am J Ther* 1998;5(3):153–8.
- [68] Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996;51(2):260–77.
- [69] Russell T, Stoltz M, Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single- and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(6):612–21.
- [70] Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drugs* 1998;55(2):269–74 (discussion 275–6).
- [71] Wahn U, Meltzer EO, Finn Jr. AF, Kowalski ML, Decosta P, Hedlin G, et al. Fexofenadine is efficacious and safe in children (aged 6–11 years)

- with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):763–9.
- [72] Chaufour S, Caplain H, Lilienthal N, L'Heritier C, Deschamps C, Dubruc C, et al. Study of cardiac repolarization in healthy volunteers performed with mizolastine, a new H1-receptor antagonist. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(5):515–20.
- [73] Delauche-Cavallier MC, Chaufour S, Guerault E, Lacroux A, Murrieta M, Wajman A. QT interval monitoring during clinical studies with mizolastine, a new H1 antihistamine. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 3):206–11.
- [74] Patat A, Gram LF, Dubruc C, Brohier S, Cabanis MJ, Rosenzweig P. Effects of mizolastine, a new antihistamine, on psychomotor performance and memory in elderly subjects. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(2):101–8.
- [75] Prakash A, Lamb H. Mizolastine. A review of its use in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *BioDrugs* 1998;10(1):41–63.
- [76] Lorette G, Giannetti A, Pereira RS, Leynadier F, Murrieta-Aguttes M. One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. URTOL study group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(2):83–90.
- [77] Moore N, Noblet C, Kreft-Jais C, Lagier G, Ollagnier M, Imbs JL. French pharmacovigilance database system: examples of utilisation. *Therapie* 1995;50(6):557–62.
- [78] Bachert C, Vovolis V, Margari P, Murrieta-Aguttes M, Santoni JP. Mizolastine in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a European clinical experience with 5408 patients managed in daily practice (PANEOS SAR Study). *Allergy* 2001;56(7):653–9.
- [79] Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M, Crijns HJ. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999;353(9157):980.
- [80] Renard S, Ostorero M, Yvorra S, Zerrouk Z, Bargas E, Bertocchio P, et al. Torsades de pointes caused by cetirizine overdose. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(2):157–61.
- [81] Chodorowski Z, Sein Anand J, Kujawska H. Fatal suicidal intoxication with cetirizine in patient with anorexia—a case report *polonais*. *Przegl Lek* 2004;61(4):433–4.
- [82] Hansen JJ, Feilberg Jorgensen NH. Accidental cetirizine poisoning in a four-year-old boy. *Ugeskr Laeger* 1998;160(41):5946–7.
- [83] Ridout SM, Tariq SM. Cetirizine overdose in a young child. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):860–1.
- [84] Craig-McFeely PM, Acharya NV, Shakir SA. Evaluation of the safety of fexofenadine from experience gained in general practice use in England in 1997. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(4):313–20.
- [85] Craig-McFeely PM, Freemantle SL, Pearce GL, Shakir SA. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Br J Gen Pract* 2000;50(451):148.
- [86] Lindquist M, Edwards IR. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet* 1997;349(9061):1322.
- [87] Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, Elkayam U, Geltman EM, Greenberg B, et al. Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study. Mortality Assessment in congestive heart failure trial. *Circulation* 2000;101(7):758–64.
- [88] Krum H, McNeil JJ. The short life and rapid death of a novel antihypertensive and antianginal agent. *Med J Aust* 1998;169(8):408–9.
- [89] Chouabe C, Drici MD, Romey G, Barhanin J, Lazdunski M. HERG and KvLQT1/IsK, the cardiac K⁺ channels involved in long QT syndromes, are targets for calcium channel blockers. *Mol Pharmacol* 1998;54(4):695–703.
- [90] Layton D, Key C, Shakir SA. Prolongation of the QT interval and cardiac arrhythmias associated with cisapride: limitations of the pharmacoepidemiological studies conducted and proposals for the future. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(1):31–40.
- [91] Doig JC. Drug-induced cardiac arrhythmias: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1997;17(4):265–75.
- [92] Di Diego JM, Belardinelli L, Antzelevitch C. Cisapride-induced transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the canine left ventricular wedge preparation during epicardial stimulation. *Circulation* 2003;108(8):1027–33.