

# Les antihistaminiques H1

## *Antagonists of H1 histamine*

**J. Duchateau<sup>1</sup>, M. Heenen<sup>2</sup> et J. Sternon<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Service d'Immunologie - C.H.U. Brugmann, U.L.B.

<sup>2</sup>Service d'Endocrinologie - Hôpital Erasme, U.L.B.

<sup>3</sup>Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

### RESUME

*L'histamine est un médiateur important de la réaction allergique immédiate impliquée dans des maladies atopiques, médiées par la présence d'anticorps spécifiques de classe IgE. Sa libération après contact allergénique provoque des symptômes désagréables de prurit, diverses manifestations dont une vasodilatation locale, de la bronchoconstriction, une hypersecretion de mucus. Les médicaments antagonistes des récepteurs à l'histamine de type H1 sont les plus prescrits au monde, en raison de leurs effets symptomatiques favorables au niveau des muqueuses nasales, des conjonctives et de la peau (prurit). Leurs principales indications s'adressent aux rhinites allergiques intermittentes ou persistantes, et à l'urticaire idiopathique, comme médication de premier choix. L'évolution de la pharmacologie permet de discerner trois générations de produits qui se distinguent par la progression de leur spécificité, une longue durée d'action et une absence de toxicité. Les auteurs discutent les avantages respectifs des deux molécules dites de 3<sup>ème</sup> génération : la fexofénadine et la lévocétirizine, tout en repositionnant leur usage dans l'arsenal thérapeutique d'aujourd'hui.*

*Rev Med Brux 2003 ; 2 : 95-100*

### ABSTRACT

*Histamine is an important mediator for early phase allergic reactions that are involved in atopic diseases, mediated by specific IgE antibodies. After allergenic contact, its liberation induces unpleasant symptoms like itching, several manifestations as local vasodilatation, bronchoconstriction, mucus hypersecretion. Antagonists of H1 histamine receptors are the most prescribed drugs, due to their symptomatic effects at the levels of nasal or conjunctival mucosa, and the skin. Their major indications cover allergic rhinitis, either seasonal or perennial, and idiopathic chronic urticaria, as a first line medication. The pharmacological evolution allows to distinguish three generations of products differing at the levels of specificity, long acting period, and toxicity. The authors are discussing the respective benefits of two recent molecules presented as 3<sup>rd</sup> generation molecules : fexofenadine and levocetirizine, while repositioning their use among available treatment strategy.*

*Rev Med Brux 2003 ; 2 : 95-100*

*Key words : antihistamine H1, rhinitis, urticaria, levocetirizine, fexofenadine*

### INTRODUCTION

Les réactions allergiques, immédiates et tardives, impliquent une inflammation initiée par une réponse immunologique dépendante de la reconnaissance spécifique d'un antigène à l'aide d'anticorps ou des récepteurs lymphocytaires. Elles peuvent donc engager tous les types de réaction de la classification de Gell et Coombs. Les allergies les plus courantes relèvent du type I, utilisent des anticorps de classe IgE, des lymphocytes TH2, les mastocy-

tes et les éosinophiles<sup>1</sup>. Elles sont associées à une prédisposition héréditaire définie comme atopie, provoquent des maladies comme l'asthme, la rhinite allergique, l'eczéma atopique et certaines urticaires.

Dans la partie effectrice de la réponse allergique, l'histamine est un médiateur de premier plan de la phase précoce de la réaction allergique. Elle est larguée lors de la dégranulation mastocytaire après contacts répétés avec divers allergènes chez les patients atopiques. Les mastocytes entourent les

capillaires et infiltrent abondamment la peau et les muqueuses. Il s'agit là de la réaction immédiate. La présentation de l'allergène aux lymphocytes CD4 déclenche le largage de cytokines inflammatoires (interleukines IL-3, IL-4 et IL-5), lesquelles favorisent la production ultérieure d'IgE et l'infiltration des muqueuses par des cellules inflammatoires, en particulier des éosinophiles (réaction retardée à médiation cellulaire)<sup>2</sup>.

**L'histamine** est un neurotransmetteur vaso-actif qui se lie à des récepteurs de membrane cellulaire de structures variables (H1 à H4), qui sont disséminés sur divers types de cellules (endothéliales, bordant les muqueuses, musculaires, neuronales, etc.). Elle exerce ses effets dans le compartiment extracellulaire. Les effets dépendants de récepteurs de type H1 règlent notamment la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire, la constriction musculaire lisse et la stimulation nerveuse sensorielle. L'histamine est responsable de phénomènes de prurit, de vasodilatation et d'extravasation de plasma, avec diapédèse de leucocytes, de bronchoconstriction, d'hypersécrétion de mucus. Il faut souligner que l'histamine ne représente qu'une partie des multiples médiateurs engagés dans l'inflammation allergique (prostaglandines, leucotriènes, cytokines et chémokines diverses, etc.).

Les manifestations de désordres immunitaires histamino-dépendants et médiés par les IgE touchent la muqueuse nasale (rhinite), les conjonctives (rhino-conjonctivite), la peau (urticaire) et les bronches (hyperactivité et asthme).

Elles représentent un authentique problème de santé publique en raison de leur prévalence (augmentation dans le monde de près de 10 % en 10 ans) et de leurs répercussions sur la qualité de vie et la productivité des patients, surtout en cas de coexistence de rhinite, de conjonctivite et d'asthme.

**Les antihistaminiques anti-H1** (bloquant les récepteurs H1) représentent la famille de médicaments la plus prescrite dans le monde. Ils agissent par l'occupation des récepteurs H1, préviennent et suppriment ainsi la stimulation histaminique au niveau du nez, des conjonctives, de la peau grâce à l'inhibition de ses effets vaso-actifs, neurostimulants et pro-inflammatoires.

Les H1-bloqueurs sont globalement efficaces mais se différencient entre eux par leur structure, leur pharmacologie, leurs effets indésirables. Leur action est purement symptomatique, et n'influence qu'une partie de la réaction allergique, dans sa phase précoce, directement observable et sensible.

Les indications principales des H1-bloqueurs sont représentées par

- les rhinites allergiques intermittentes qui durent moins de 4 jours par semaine et moins de

4 semaines ; elles débutent rarement avant l'âge de 5 ans. Leur chef de file est le rhume des foins ;

- les rhinites allergiques persistantes qui se prolongent plus de 4 jours par semaine, pendant plus de 4 semaines ; elles débutent généralement entre 15 et 30 ans.

**Les rhinites allergiques** sont la conséquence d'une prédisposition héréditaire à produire des anticorps IgE (atopie) et d'une exposition répétée de la muqueuse nasale à un aéro-allergène (pollens de graminées, d'herbacées, d'arbres, acariens, poils d'animaux, moisissures, etc.) responsable d'une sensibilisation détectable par des tests cutanés et par dosage des IgE sériques spécifiques. En souffriraient dans les zones industrielles, jusqu'à 40 % des enfants et 25 % des adultes<sup>2</sup>.

Les rhinites sont responsables de symptômes nasaux diurnes (congestion nasale, rhinorrhée claire, prurit, éternuements), de symptômes nocturnes (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, congestion nasale au réveil) ainsi que de symptômes oculaires diurnes (larmolement, prurit, rougeur, œdème palpébral) en cas de conjonctivite associée. La congestion nasale produit une obstruction de la filière naso-pharyngée ; certains patients se plaignent d'une perte de goût et d'odorat. D'autres symptômes peuvent être auriculaires ou pharyngés (drainage postérieur), faire penser à une infection respiratoire haute, et conduire à une prescription abusive d'antibiotiques. La tenue d'un journal dans lequel le patient note le moment, la fréquence et la sévérité des symptômes est précieuse pour reconnaître le caractère saisonnier de la rhinite ou le rôle des allergènes de l'environnement.

A côté des rhinites, figure la 3<sup>ème</sup> indication des H1-bloqueurs : **l'urticaire chronique idiopathique**<sup>3</sup>. Son étiologie est non allergique, liée à une dégranulation non spécifique des mastocytes. Elle persiste en moyenne de 3 à 5 ans, sans facteur déclenchant connu (fausse allergie alimentaire). Elle s'observe entre 20 et 30 ans, se caractérise par des poussées de papules prurigineuses, fugaces et mobiles mais parfois s'associe à un angio-œdème (œdème de Quinck) avec atteinte laryngo-pharyngée.

Son retentissement psychologique et socio-professionnel n'est pas négligeable. Divers facteurs aggravants doivent être envisagés et éliminés : des médicaments (IECA et AINS) ou des aliments histamino-inhibiteurs (blanc d'œuf, agrumes, margarines).

L'urticaire chronique idiopathique se distingue aisément de l'urticaire aigu dont les lésions sont papulo-érythémateuses, confluentes, prurigineuses, très transitoires (quelques minutes à quelques heures).

L'histamine est le médiateur principal de nom-

breux types d'urticaire. Un mécanisme additionnel intervient chez 1/3 des patients présentant une urticaire chronique : à savoir, la synthèse d'une auto-anticorps IgG dirigé contre une sous-unité du récepteur à IgE sur les mastocytes, capable de favoriser le largage de l'histamine par les mastocytes cutanés.

**Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des rhinites allergiques non sévères et de l'urticaire chronique idiopathique** reposera sur un H1-bloqueur choisi sur base de sa puissance clinique et pharmacologique. Il est prévisible par ailleurs que les H1-bloqueurs échoueront en cas de dermatite atopique, pathologie inflammatoire complexe traitée aujourd'hui par immunomodulation topique<sup>4</sup>, d'un eczéma de contact, de rhinite ou de prurit non allergique (sauf exceptions).

### LES 3 GENERATIONS

Il était classique jusqu'ici de répartir les H1-bloqueurs en 2 générations selon leur efficacité et plus particulièrement selon leurs effets indésirables, sédatifs et anticholinergiques.

C'est ainsi que l'on classe dans la **1<sup>ère</sup> génération** Benlyn®, Phenergan®, Postafène®, Théralène®. Tous les membres de cette génération sont efficaces sur le plan antihistaminique mais ils franchissent la barrière hémato-méningée et sont grevés d'un pourcentage important d'effets sédatifs et anticholinergiques ainsi que de perturbations psychomotrices. Leur observance est médiocre. Notons au passage que leurs effets anticholinergiques peuvent être bénéfiques pour traiter diverses pathologies comme le mal des transports, certains troubles labyrinthiques et l'urticaire cholinergique.

La **2<sup>ème</sup> génération** d'anti-H1 se caractérise par une moindre sédation et peu d'effets anticholinergiques. On y retrouve la Claritine® et son métabolite l'Aerius®<sup>5,6</sup>, l'Estivan®<sup>7</sup>, le Mizollen® et le Zyrtec®.

Deux de ces anti-H1 de 2<sup>ème</sup> génération ont été retirés du marché pour cardiotoxicité en raison d'un allongement de la systole électrique (QTc) par blocage des canaux potassiques. Il s'agit de l'astemizol (Hismanal®) et de la terféndine (Triludan®)<sup>8</sup>.

De nouvelles molécules anti-H1 sont apparues récemment sur le marché et certains experts envisagent de regrouper certaines d'entre elles dans le cadre d'une **3<sup>ème</sup> génération**<sup>9</sup>.

Cette démarche est-elle justifiée ? Sans aucun doute, à condition que les molécules candidates répondent à diverses exigences d'ordre pharmacologique et clinique.

Sur le plan **pharmacologique**, le label 3G ne

peut s'appliquer qu'à des spécialités qui apportent les preuves

- d'une longue durée d'action, autorisant une prise orale par jour
- d'une haute affinité pour les récepteurs H1
- d'un faible volume de distribution (rapport entre la quantité de produit présente dans l'organisme et la concentration plasmatique), impliquant une forte concentration dans le compartiment extracellulaire, au contact des récepteurs H1
- d'une spécificité et d'une sélectivité exclusives pour les récepteurs H1.

Sur le plan **clinique**, ces molécules de 3G doivent montrer une efficacité au moins égale à celle des anti-H1 de 2<sup>ème</sup> génération<sup>10</sup>, et une sécurité quasi totale<sup>11</sup>, à savoir

- une sédation nulle ou minimale, attestée par des tests de conduite automobile (*driving test*)
- l'absence d'effets anticholinergiques (sécheresse de bouche)
- l'absence de cardiotoxicité
- l'absence d'interactions médicamenteuses
- l'absence de tachyphylaxie.

Deux nouveaux anti-H1 méritent à nos yeux le **label 3G**. Il s'agit de

- la fexofénadine (Telfast®), métabolite actif de la terféndine<sup>12</sup>
- la lévocétirizine (Xyzall®), isomère de la cétirizine (Zyrtec®)<sup>13</sup>.

Ils méritent de figurer aux côtés des corticoïdes topiques pour traiter les rhinites allergiques (Tableau 1), à condition de respecter une stratégie par paliers, adaptée à la sévérité de la présentation clinique (Tableau 2).

**Tableau 1 : Pharmacologie comparée de la lévocétirizine (LTC) et de la fexofénadine (FXF).**

	LTC	FXF
Biodisponibilité	95 %	90 %
Volume de distribution	0,4-0,5 L/kg	5,8 L/kg
Liaison protéique	96 %	65 %
1/2 vie d'élimination	7 h	12 à 14 h
Élimination après 24 h sans métabolisation	> 85 % (urines)	> 85 % (bile)
Début d'action	après 0,5 h	après 1,5 h
C max	après 0,8 h	après 2 h
Durée d'action	> 24 h	12 à 24 h
Variabilité interindividuelle	faible	marquée

### LE MATCH LEVOCETERIZINE (LCT) CONTRE FEXOFENADINE (FXF)

Sur le plan **pharmacologique** certaines différences méritent d'être mentionnées (Tableau 3)<sup>14</sup>.

#### Plaident en faveur de la LCT

- le faible volume de distribution garant d'une forte concentration au niveau des récepteurs H1, localisés dans le compartiment extracellulaire

**Tableau 2 : Pharmacothérapie des rhinites allergiques.****Rhinite intermittente**

à traiter pendant 3 à 6 semaines

• forme légère à modéré ..... **H1-bloqueur** de 3<sup>ème</sup> génération• forme sévère ..... **Corticoïde topique**+ H1 bloqueur de 3<sup>ème</sup> génération

+ si nécessaire, vasoconstricteur

(cure max. de 10 jours en raison d'effets indésirables centraux et cardiovasculaires)

**Rhinite persistante**

à traiter pendant plusieurs mois

forme modérée à sévère : un **corticoïde topique**

• si prurit, ajout d'un H1-bloqueur

• si rhinorrhée claire, ajout d'ipratropium (Atrona®)

• si obstruction nasale, ajout d'un décongestionnant sympathicomimétique à base de pseudo-éphédrine ou de phénylpropanolamine.

Si échec, cure courte d'un **corticoïde oral** puis envisager un acte chirurgical pour libérer la filière naso-pharyngée.**Tableau 3 : Justification du traitement médicamenteux des rhinites allergiques<sup>22,23</sup>.**

Propriétés	H1-bloqueurs 3G	Corticoïdes L.A.
Antiallergiques	++ à +++	+++
H1-bloquants+++	0	
Anti-inflammatoires	+	+++
<b>Symptomatiques</b>		
• Rhinorrhée	+++	++
• Obstruction nasale	+	+++
• Eternuements	+++	++
• Prurit	+++	+
Voies d'administration	orale	topique
Début d'action	endéans 60 min.	12 à 24 h
Effet maximal	après 180 à 240 min.	après 3 jours
Durée d'action	24 h	24 h
<b>Indications</b>		
Rhinite	++	+++
Conjonctivite	+	dangereuse
Asthme	0	+++ (endobronchique)

- la rapidité d'action (30 minutes), évaluée selon la réponse cutanée, après injection sous-cutanée d'histamine (*cutaneous wheal and flare model*)<sup>15</sup> et la rapidité du pic plasmatique maximal (48 minutes)
- la durée d'action au-delà de 24 h
- la faible variabilité interindividuelle.

**Plaident en faveur de la FXF**

- une moindre liaison protéique assurant une concentration plus élevée de la forme libre, active
- un allongement du temps de demi-vie
- l'absence de passage au travers de la barrière hémato-méningée (faible lipophilie).

Les biodisponibilités (fraction absorbée de la dose administrée) de la LCT et de la FXF sont comparables.

L'élimination se fait par voie rénale pour la LTC et par voie hépatique pour la FXF.

**Sur le plan des présentations, des posologies, des coûts**

	LCT (Xyzall®)	FXF (Telfast®)
Co	5 mg	120 et 180 mg
Posologie	5mg/j	120 mg si rhinite intermittente 180 mg si urticaire chronique idiopathique
Conditionnement	boîtes de 20 co	boîtes de 20 co
Coût	12 €	11 et 15 €

**Sur le plan des contre-indications**

Pour les 2 molécules, hypersensibilité, grossesse et allaitement.

Pour la **LCT**, on retiendra en outre

- l'insuffisance **rénale** terminale (avec clearance de créatinine < 10 mL/m) et dialyse

- les enfants de moins de 6 ans
- une intolérance héréditaire au galactose, le déficit en lactase.

Pour la **FXF**, on notera

- les **enfants de moins de 12 ans**
- l'insuffisance **hépatique** sévère
- la prise simultanée d'hydroxyde d'Al et de Mg.

**Sur le plan de l'efficacité clinique**, il n'existe pas à ce jour d'études comparatives LCT - FXF. Par ailleurs, il n'y a pas pour la FXF d'indication pour la rhinite allergique persistante.

**Sur le plan des effets indésirables**, il est possible d'observer

- avec la **LCT**, rarement<sup>16</sup> de la somnolence et de l'asthénie, ainsi que très rarement de la sécheresse de bouche
- avec la **FXF**, rarement des céphalées.

Il convient de noter ici qu'à l'inverse de la terféfadine (Triludan®) responsable d'un allongement du QTc et de torsades de pointe parfois mortelles, la FXF, son métabolisme actif, n'inhibe pas les canaux K intracardiaques et ne rencontre, dans les études disponibles, aucun problème de cardiotoxicité ni en monothérapie (même à des doses 3 à 4 fois supérieures à celles recommandées) ni en association avec l'érythromycine ou le kétoconazole, inhibiteurs classiques de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.

#### Positionnement des H1-bloqueurs

Face à une rhinite allergique

- en **1<sup>ère</sup> ligne**, éviction de(s) allergène(s), **souvent impraticable**
- en cas de rhinite intermittente modérée  
en **1<sup>er</sup> choix**, un H1-bloqueur de 3<sup>ème</sup> génération (**lévocétérizine ou fexofénadine**) en cure de **3 à 6 semaines**
- en cas de rhinite persistante modérée  
lévocétérizine, en cure de 1 an
- en cas de rhinite sévère, intermittente ou persistante, un **corticoïde endonasal** associé si nécessaire à un vasoconstricteur en cas d'obstruction nasale réfractaire

N.B. la **corticothérapie endonasale** n'agit qu'après 6 à 12 heures, son effet maximal est retardé de plusieurs jours ; les rhinites médicamenteuses avec épistaxis, croûtes, atrophie muqueuse signalées avec les anciennes crèmes sont peu décrites avec les nouveaux corticoïdes à action prolongée comme la Flixonase Aqua® (contre-indiquée avant 4 ans).

Face à une **urticaire chronique idiopathique**

- en **1<sup>ère</sup> ligne**, un **H1-bloqueur** de 3<sup>ème</sup> génération en cure de plusieurs mois, éventuellement associée à un antileucotriène<sup>17</sup>
- dans certains cas réfractaires, recours à l'hydroxyzine, H1-bloqueur de 1<sup>ère</sup> génération, à l'ajout d'un anti-H2 (ranitidine), éventuellement à un corticoïde oral (30 mg de prédnisolone/j) en cure courte.

#### RECOMMANDATIONS

**Diverses recommandations** sont formulées lors de l'administration d'un anti-H1, quelle que soit sa génération

1. limiter la consommation des boissons alcoolisées et des dépresseurs du SNC (benzodiazépine, tricycliques antidépresseurs, neuroleptiques)
2. ajuster la posologie
  - de la lévocétérizine en cas d'insuffisance rénale modérée (1 co/2 j) ou sévère (1 co/3 j), évaluée selon la formule de Cockcroft

140 - âge (ans) x poids (kg)	(x 0,85 pour la femme)
-----	
72 x créatinine (mg/dL)	

- de la fexofénadine, en cas d'insuffisance hépatique
3. en raison de l'effet résiduel des H1-bloqueurs, retarder de 10 jours après leur retrait la pratique des tests allergiques cutanés et des tests par inhalation
  4. en cas de congestion nasale réfractaire, prescrire un décongestionnant **sympathomimétique** intranasal à base de pseudoéphédrine (Rhinomar®) ou apparenté (Nasa Sinutab®), sauf contre-indications (arythmie, angor) en cure courte (10 jours au maximum), en raison du risque de rhinite médicamenteuse et d'effets indésirables (insomnie, anorexie, nervosité)
  5. en cas d'échec ou d'intolérance de la pharmacothérapie, chez l'enfant de plus de 6 ans mono-sensibilisé, penser à une **immunothérapie** sous-cutanée par vaccin spécifique, réel traitement de fond, à poursuivre pendant 3 à 5 ans, à interrompre après 1 an en cas d'échec ; attention au choc anaphylactique !
  6. ne prendre en compte le **cromoglicat intranasal** (Lomusol® 4 %), stabilisateur de la paroi des mastocytes que sur base de son effet exclusivement préventif. Il doit être initié avant le début des symptômes et administré jusqu'à 4 fois par jour
  7. éviter les **antihistaminiques topiques** azelastine (Allergodil®) et levocabastine (Livostin®), efficaces en cas de rhinite modérée mais déconseillés en raison du risque de sensibilisation allergique<sup>18</sup>.

#### QUESTIONS EN SUSPENS

- En cas de rhinite persistante, l'efficacité du traitement au-delà de 6 mois.
- En cas d'urticaire chronique, de conjonctivite et de rhinite allergique obstructive, la confirmation de l'effet synergique de l'**association H1-bloqueur avec un antileucotriène** (Singulair®) car les leucotriènes, médiateurs de l'inflammation allergique sont responsables pour une bonne part de la congestion nasale<sup>19-21</sup>.
- En cas d'asthme avec rhinite, la confirmation de l'effet synergique de l'**association H1-bloqueur avec un anti-IgE** (Xolair®).
- En cas d'ischémie myocardique, la confirmation de l'absence d'allongement significatif du QTc lors d'un traitement par fexofénadine.

- Chez l'enfant atopique sensible aux acariens et aux pollens de graminées, confirmation de la prévention par la levocétérizine de la survenue d'asthme, grâce à l'affaiblissement du recrutement des éosinophiles.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Renaud JC : Les mécanismes immunitaires impliqués dans l'allergie. *Louvain Med* 2002 ; 121 : 241-5
2. Devouassoux G : Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et l'adulte. *La Revue du Praticien* 2003 ; 53 : 205-13
3. Charlesworth EN, Beltrani VS : Pruritic Dermatoses : Overview of Etiology and Therapy. *Am J Med* 2002 ; 113 (9A) : 25S-33S
4. Topical pimecrolimus (Elidel®) for treatment of atopic dermatitis. *Med Lett* 2002 ; 44 : 48-50
5. Desloratadine (Aerius®). *Med Lett* 2002 ; 44 : 27-8
6. Desloratadine (Aerius®). *Rev Prescrire* 2002 ; 228 : 335-6
7. Ebastine (Estivan®). *Rev Prescrire* 2002 ; 230 : 493-6
8. Paakkari I : Cardiotoxicity of new antihistamines and cisapride. *Toxicol Lett* 2002 ; 127 : 279-84
9. Handley DA : Advancement of the third generation of antihistamines. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1999 ; 13 : 163-8
10. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E et al : Comparative onset and duration of action, and efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg vs placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis exposed to pollen challenge in the environmental exposure unit. *Int J Immunorehab* 2002 ; 4-3 : 450-51
11. Walsh GM, Annunziato L, Frossard N et al : New Insights into the Second Generation Antihistamines. *Drugs* 2001 ; 61 : 207-28
12. Simpson K, Jarvis B : Fexofenadine : A review of its use in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis and Chronic Idiopathic Urticaria. *Drugs* 2000 ; 59 : 301-21
13. Leynadier F, Mees K, Arendt C et al : Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001 ; 55 : 305-12
14. Estelle F, Simons R : Comparative Pharmacology of H<sub>1</sub> Antihistamines : Clinical Relevance. *Am J Med* 2002 ; 113 (9A) : 38S-46S
15. Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B et al : A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 88 : 190-7
16. Gandon JM, Allain H : Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 54 : 51-8
17. Sampson AP, Rorke S : Combination therapy with anti-mediator drugs in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2001 ; 31 : 11-7
18. Piérard GE, Henry F, Piérard-Franchimont C : Comment je traite... un prurit par un antihistaminique. *Rev Med Liege* 2000 ; 55 : 8 : 763-6
19. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC et al : Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002 ; 32 : 1020-8
20. Pullerits T, Praks L, Ristioja V et al : Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109-6 : 949-55
21. Wilson A : Antihistamines alone and in combination with leukotriene antagonists in nasal congestion. *Clin Exp All Rev* 2002 ; 2 : 95-100

22. Bousquet J : The new ARIA guidelines : putting science into practice. *Clin Exp All Rev* 2002 ; 2 : 38-43
23. Rosenwasser LJ : Treatment of Allergic Rhinitis. *Am J Med* 2002 ; 113 (9A) : 17S-24S

### Correspondance et tirés à part :

J. STERNON  
Route de Lennik 808 bte 612  
1070 Bruxelles

Travail reçu le 25 mars 2003 ; accepté dans sa version définitive le 4 avril 2003.