



*Fiches pratiques d'aide à la prescription des traitements systémiques
chez l'adulte en âge de procréer, la femme enceinte et allaitante dans
les principales maladies dermatologiques*

Synthèse des connaissances pour les principaux traitements systémiques utilisés en Dermatologie

Antihistaminiques

Travail mené par le Dr Capucine DEFRANCE et le Pr Marie BEYLOT-BARRY

Les antihistaminiques constituent une classe médicamenteuse bloquant les récepteurs à l'histamine, classés de H1 à H4.

Ils font partie des médicaments les plus prescrits chez la femme enceinte, puisque jusqu'à 10 à 15% des patientes auront une prescription pendant la grossesse (1,2).

En Dermatologie, les molécules utilisées ciblent le récepteur H1 à l'histamine (anti-H1). Ils ont notamment une place prépondérante dans la prise en charge des pathologies histaminomédiées comme l'urticaire ou la mastocytose et sont, plus largement, utilisés comme traitement symptomatique du prurit.

On distingue deux catégories d'antihistaminiques H1 (3) :

- Les antihistaminiques de **première génération**, sédatifs à l'origine d'effets atropiniques (xérostomie, tachycardie, constipation, troubles de l'accommodation, rétention d'urine) : hydroxyzine, dexchlorphéniramine, bromphéniramine, cyproheptadine, diménhydrinate, diphénhydramine, doxylamine, kétotifène, méclozine, méquitazine, prométhazine.
Étant plus anciennes, ces molécules ont un meilleur recul d'utilisation.
- Les antihistaminiques de **deuxième génération**, peu sédatifs et non atropiniques, car plus sélectifs : bilastine, cétirizine, desloratadine, ébastine, fexofénadine, lévocétirizine, loratadine, mizolastine, rupatadine.

Il faut garder à l'esprit que les données disponibles sur l'utilisation des antihistaminiques sont partielles, étant donné que plusieurs molécules sont disponibles en vente libre. Ainsi, il existe un **probable biais d'information** quant aux effets indésirables liés au traitement, avec un grand nombre de patients exposés sans événements indésirables rapportés (4).

a. Femmes en âge de procréer et grossesse

Globalement, chez plusieurs milliers de grossesses exposées aux antihistaminiques, de première ou de deuxième génération, il n'a pas été retrouvé de surrisque malformatif, fœtal ou néonatal attribuable aux traitements (1–18).

Par définition, il existe un recul d'utilisation plus important pour les **antihistaminiques de première génération**.

Il n'existe en particulier pas de surrisque malformatif associé à ces molécules (3,19).

S'ils sont pris en fin de grossesse, ils peuvent être responsables de symptômes d'imprégnation du nouveau-né à type de **sédation** et de **manifestations atropiniques** (troubles neurologiques, tachycardie, xérostomie, distension abdominale, iléus méconial, rétention d'urine...) (17,19–22).

En raison du risque d'effets indésirables chez la mère et le nouveau-né, leur prescription prolongée chez la femme enceinte est à éviter (3,22,23). S'ils s'avèrent nécessaires, il faut **limiter leur prescription à un usage ponctuel** (3,19) et privilégier la chlorphénamine (24) et la dexchlorphénamine (21). En cas d'utilisation en fin de grossesse, une surveillance neurologique et digestive du nouveau-né est à prévoir (19).

Si un traitement par antihistaminique est envisagé, les molécules de deuxième génération sont à privilégier, en raison d'effets indésirables maternels et néonataux moindres (3,5,17,24).

L'expérience concernant ces médicaments s'est développée dans les dernières décennies bien que les données restent, pour la plupart, issues d'études observationnelles, souvent à petits effectifs pour les molécules les plus récentes (4). Ainsi, elle n'est pas encore suffisante pour exclure tout risque (17), ce qui explique que le RCP (19) préconise une prescription prudente de la cétirizine et de la lévocétirizine et d'éviter l'utilisation de la majorité des anti-H1 de deuxième génération (bilastine, desloratadine, ébastine, fexofénadine, loratadine, rupatadine).

Un risque d'hypospadias avait été évoqué avec la loratadine (22,25) mais n'a finalement pas été confirmé par des études de cohortes à plus grande échelle, notamment prospectives, et revues systématiques (10,17,22,26–28).

Cependant, aux vues des données très nombreuses et rassurantes, la plupart des recommandations autorisent les antihistaminiques de deuxième génération pendant la grossesse, en privilégiant ceux ayant un meilleur recul d'utilisation (17).

Ainsi, le CRAT indique que **la cétirizine, la desloratadine, le fexofénadine, la lévocétirizine et la loratadine peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse, même à forte dose (3)**. Ces molécules seront préférées à la bilastine, l'ébastine ou la rupatadine pour lesquelles les données publiées sont encore peu nombreuses (3).

Il est à noter que **la sécurité d'utilisation de posologies augmentées d'antihistaminiques n'a pas été étudiée chez la femme enceinte (29)**.

Plus spécifiquement, la plupart des recommandations, y compris les recommandations françaises sur la prise en charge de l'UCS, conseillent d'utiliser en priorité la loratadine, la cétirizine, la lévocétirizine et la desloratadine (7,9,21,23,30).

Certaines recommandations placent en premier choix la cétirizine et la loratadine (5,31).

Les recommandations internationales de 2021 sur la prise en charge de l'urticaire (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm) (4) proposent, par ordre de préférence, de privilégier la loratadine puis la desloratadine ou la cétirizine puis la lévocétirizine.

Bien que le fexofénadine soit recommandé en deuxième intention dans les recommandations françaises (17), une revue de la littérature américaine publiée en 2024 (30) ainsi que le CRAT la placent au même rang que les molécules citées plus-haut (3).

b. Allaitement

Les antihistaminiques sont largement utilisés chez la femme allaitante. Il a été estimé que 2 à 3% des femmes ont une prescription d'anti-H1 dans les 3 mois post-partum (32). Leur transfert dans le lait maternel est encore insuffisamment étudié malgré cette utilisation large (32).

Il s'agit de molécules de petite taille, excrétées dans le lait à une concentration variable (17,19,33), qui semble faible (< 5% voire < 2% de la concentration maternelle) (3,9), bien que toutes les molécules disponibles n'aient pas été étudiées chez l'humain.

Sur le plan physiopathologique, il a été supposé que la prise d'antihistaminiques à fortes doses pouvait diminuer le taux de prolactine (7,32,34). En pratique, la production lactée liée à la succion ne semble pas impactée (32).

En raison de leurs propriétés sédatives et atropiniques, les molécules de première génération peuvent être à l'origine d'une irritabilité, de perturbations du sommeil et d'une somnolence chez le nourrisson allaité (35), bien qu'une réelle différence de risque entre les deux générations d'anti-H1 n'ait pas été démontrée (32).

Ainsi, en l'absence d'un meilleur recul d'utilisation, **les molécules de première génération ne sont pas recommandées pendant l'allaitement** et on leur préférera une alternative médicamenteuse mieux connue (3,17,19,36).

Les antihistaminiques de deuxième génération ont un risque moindre d'effets indésirables (35).

Cependant, le RCP (19), en l'absence de données suffisantes, préconise la prudence pour la cétirizine, la lévocétirizine, la bilastine et la rupatadine et déconseillent la desloratadine, l'ébastine, la fexofénadine et la loratadine.

En revanche, le CRAT (3) et la plupart des recommandations d'expert (4,7,17,37) autorisent ces molécules pendant l'allaitement, devant un faible passage lacté et l'absence d'événement indésirable rapporté chez les nourrissons allaités (3,32).

A choisir, **on privilégiera les molécules avec une plus grande expérience d'utilisation soit la loratadine, la fexofénadine, la cétirizine, la lévocétirizine et la desloratadine** (3,4,7,17,35,37,38).

Selon le CRAT, en l'absence d'effets indésirables rapportés, ces thérapeutiques peuvent être prescrites même à forte dose (3), bien que cette utilisation n'ait pas fait l'objet d'études spécifiques. En raison d'un risque théorique de somnolence, il faudra viser l'obtention d'une **dose minimale efficace** (7,17).

Ces molécules seront préférées à la bilastine, l'ébastine ou la rupatadine pour lesquels les données publiées sont encore peu nombreuses (3), bien que probablement compatibles également avec l'allaitement (32).

c. Hommes en âge de procréer

Il n'y a pas de restrictions vis-à-vis de l'utilisation des antihistaminiques chez les hommes en âge de procréer (21).

d. Fertilité

Les données concernant l'influence de la prise d'antihistaminiques sur la fertilité sont peu nombreuses et conflictuelles.

Des études pharmacologiques récentes ont montré que l'histamine pourrait avoir un rôle modulateur sur la fonction des cellules de Leydig, ce qui laisse penser que les anti-histaminiques pourraient affecter l'homéostasie testiculaire en augmentant ou diminuant la production d'androgènes (39). L'histamine aurait aussi un effet spermicide (21).

Ainsi, des cas isolés chez l'animal et l'humain rapportent, lors de la consommation chronique d'antihistaminiques, des gynécomasties, une diminution de la mobilité du sperme et un retard à la conception (21,40,41). Ces effets semblaient réversibles après l'arrêt du traitement et la causalité est difficile à établir (21).

A l'inverse, il existe de cas d'amélioration du compte spermique et de la mobilité des spermatozoïdes sous traitement (21).

Il n'y a cependant, à ce jour, pas d'association démontrée entre la prise d'antihistaminiques chez un homme et un risque d'infertilité (42).

Ainsi, en l'absence de plus de données, il n'y a pas de recommandations pour ne pas prescrire les anti-histamines chez les hommes jeunes souhaitant concevoir (40).

En pratique – antihistaminiques H1

Femmes en âge de procréer

En l'absence de surrisque malformatif identifié, une contraception n'est pas nécessaire chez la femme en âge de procréer sous antihistaminiques.

Chez la femme enceinte :

- Les antihistaminiques peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.
- **Privilégier les molécules de deuxième génération**, en préférant celles ayant un meilleur recul d'utilisation : **cétirizine, lévocétirizine, loratadine, desloratadine, fexofénadine.**
- Éviter la prescription des molécules de première génération. Si nécessaires, prévoir une utilisation ponctuelle en privilégiant la chlorphénamine et la dexchlorphénamine.

Allaitement

- **Privilégier les molécules de deuxième génération** en raison d'un risque moindre d'effets indésirables sédatifs et atropiniques chez le nourrisson.
- Parmi elles, préférer la loratadine, desloratadine, cetirizine, lévocétirizine et le fexofénadine.

Hommes en âge de procréer

Pas de restrictions d'utilisation.

Références

1. Andersson NW, Torp-Pedersen C, Andersen JT. Association Between Fexofenadine Use During Pregnancy and Fetal Outcomes. *JAMA Pediatr.* 2020;174(8):e201316.
2. Andersson NW, Poulsen HE, Andersen JT. Desloratadine Use During Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes: A Nationwide Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1598-605.
3. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Disponible sur <https://www.lecrat.fr/>.
4. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66.
5. Gupta KK, Anari S. Medical management of rhinitis in pregnancy. *Auris Nasus Larynx.* 2022;49(6):905-11.
6. McMullan P, Yaghi M, Truong TM, Rothe M, Murase JE, Grant-Kels JM. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update -- Part I: Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(4):619-648.
7. Kocatürk E, Podder I, Zenclussen AC, Kasperska Zajac A, Elieh-Ali-Komi D, Church MK, et al. Urticaria in Pregnancy and Lactation. *Front Allergy.* 2022;3:892673.
8. Kocatürk E, Al-Ahmad M, Krause K, Gimenez-Arnau AM, Thomsen SF, Conlon N, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of PREG-CU, a UCARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(2):356-64.
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-414.
10. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1239-43.
11. Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovitch M, Addis A, et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):479-83.
12. Li Q, Mitchell AA, Werler MM, Yau WP, Hernández-Díaz S. Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):666-74.e1.
13. Aldridge TD, Hartmann KE, Michels KA, Velez Edwards DR. First-trimester antihistamine exposure and risk of spontaneous abortion or preterm birth. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(10):1043-50.
14. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(12):1667-98.
15. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2017;40(2):121-32.
16. Golembesky A, Cooney M, Boev R, Schlit AF, Bentz JWG. Safety of cetirizine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(7):940-5.
17. Hacard F, Giraudeau B, d'Acremont G, Jegou M-H, Jonville-Béra A-P, Munck S, et al. Guidelines for the management of chronic spontaneous urticaria: recommendations supported by the Centre of

- Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):658-60. doi:10.1111/bjd.20415.
18. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. 2008;26(1):19-23.
 19. Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
 20. Serreau R, Komiha M, Blanc F, Guillot F, Jacqz-Aigrain E. Neonatal seizures associated with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2005;20(4):573-4.
 21. Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216-26.
 22. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866-74.
 23. Pope EM, Laageide L, Beck LA. Management of Allergic Skin Disorders in Pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(1):117-32.
 24. Pfaller B, Bendien S, Ditisheim A, Eiwegger T. Management of allergic diseases in pregnancy. *Allergy*. 2022;77(3):798-811.
 25. Källén B, Otterblad Olausson P. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Safety Med*. 2001;14:115-9.
 26. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31(9):775-88.
 27. Pedersen L, Skriver MV, Nørgaard M, Sørensen HT. Maternal use of Loratadine during pregnancy and risk of hypospadias in offspring. *Int J Med Sci*. 2006;3(1):21-5.
 28. Pedersen L, Nørgaard M, Rothman KJ, Sørensen HT. Loratadine during pregnancy and hypospadias. *Epidemiology*. 2008;19(2):359-60.
 29. Podder I, Dhabal A, Chakraborty SS. Efficacy and Safety of Up-dosed Second-generation Antihistamines in Uncontrolled Chronic Spontaneous Urticaria: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2023;16(3):44-50.
 30. Robson M, Bernstein JS, Bernstein JA. Chronic Urticaria in Special Populations. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2024;44(3):469-81.
 31. Balakirski G, Novak N. Atopic dermatitis and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1185-94.
 32. Ngo E, Spigset O, Lupattelli A, Panchaud A, Annaert P, Allegaert K, et al. Antihistamine use during breastfeeding with focus on breast milk transfer and safety in humans: A systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;130(1):171-81.
 33. Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(3):234-9.
 34. Drugs and Lactation Database (LactMed®). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
 35. Yaghi M, McMullan P, Truong TM, Rothe M, Murase JE, Grant-Kels JM. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update -- Part II: Lactation. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(4):651-668.

36. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100546.
37. Nordeng H, Wegler C, Lindqvist A, Melander E, Magnusson M, Gandia P, et al. Transfer of cetirizine/levocetirizine into human breast milk and estimation of drug exposure to infants through breastfeeding: A human lactation study from the ConcePTION project. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024;134(1):153-64.
38. Yang CS, Teeple M, Muglia J, Robinson-Bostom L. Inflammatory and glandular skin disease in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):335-43.
39. Mondillo C, Varela ML, Abiuso AMB, Vázquez R. Potential negative effects of anti-histamines on male reproductive function. *Reproduction.* 2018;155(5):R221-7. doi:10.1530/REP-17-0685.
40. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther.* 2013;26(4):337-46.
41. National Health Service (NHS). Disponible sur: <https://www.nhs.uk/>
42. Hui EX, Huang X, Oon HH. Review of dermatologic medications and impact on male fertility, sexual dysfunction and teratogenicity. *Andrology.* 2022;10(7):1272-85.