

Item 114 : *Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. Urticaire, dermatites atopiques et de contact : argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient*

LES ANTIHISTAMINIQUES

Les antagonistes des récepteurs H1 et les antihistaminolibérateurs.

Définition de l'allergie

L'allergie est une pathologie relevant d'une séquence d'évènements de nature immunologique, caractérisée par une libération de médiateurs due à une stimulation antigénique. Ces médiateurs sont principalement : l'histamine, la sérotonine et les divers produits de la voie de l'acide arachidonique (prostaglandines, leukotriènes, PAF ...).

La réaction anaphylactique est à différencier de la « simple » histaminolibération qui peut être due à de nombreux médicaments : opiacés, curares, produits radiologiques de contraste, atropine, dextran ... Ce dernier phénomène survient en l'absence de sensibilisation préalable et n'a pas pour origine la production d'immunoglobulines spécifiques (IgE). L'histaminolibération non allergique peut aussi être déclenchée par des agents physiques (urticaire au froid ou au soleil par exemple). La symptomatologie pourra néanmoins être prévenue ou traitée par des antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine.

Allergie de type I : rappels physiopathologiques et rôle(s) de l'histamine

A. Agents responsables

On trouve, en plus des allergènes classiques (pollens, aliments ...), des médicaments comme les pénicillines, les anesthésiques locaux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les produits de contraste iodés.

B. Séquence d'évènements

1. Première exposition : sensibilisation

Lors de cette phase, les lymphocytes B sont activés suite à l'exposition à un antigène seul ou à un antigène fixé sur une protéine porteuse ou à un polysaccharide (haptène). Ces lymphocytes vont produire des immunoglobulines E (Ig E) qui vont se fixer sur des récepteurs spécifiques localisés sur la membrane plasmique des leucocytes basophiles et des mastocytes.

2. Deuxième exposition : sécrétion

La deuxième pénétration de l'antigène entraîne la stimulation des leucocytes basophiles et des mastocytes qui libèrent les médiateurs de la réponse allergique cités plus haut. Ce sont ces médiateurs qui sont responsables des manifestations cliniques.

Effets biologiques de l'histamine

Les effets de l'histamine impliquent 3 types de récepteurs (H1, H2 et H3). Nous ne décrivons ici que les effets impliquant les récepteurs H1 et H2, en sachant que la majorité des effets biologiques survenant au décours d'un processus allergique impliquent les récepteurs H1.

Tissu	Récepteur impliqué	Effets biologiques
Poumon	H1	Bronchoconstriction, oedème
Estomac	H2	Hyperacidité, ulcères
Intestin	H1	Contraction
Cœur	H1	Inotrope +
Artère	H1 et H2	Vasodilatation, oedèmes
Système nerveux central	H1	Migraines, stim. éveil
Muqueuse nasale	H1	Vasodilatation, sécrétion
Peau	H1 + H2	Vasodilatation (érythème), Oedèmes Douleur

Les antiallergiques (en dehors des antiinflammatoires stéroïdiens)

A. Antihistaminiques compétitifs (antagonistes des récepteurs H1)

1. Propriétés pharmacologiques

Les anti H1 sont des antagonistes compétitifs réversibles, pour la plupart, et très sélectifs des récepteurs H1. Ils vont donc s'opposer aux effets de l'histamine, qu'elle soit libérée suite à une réaction allergique ou suite à une histaminolibération non allergique.

Certains anti H1 sont aussi des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et présentent donc des effets anticholinergiques. Cette action pourra être considérée comme un authentique effet indésirable en thérapeutique courante mais pourra, au contraire, être exploité lors de l'utilisation d'un anti H1 en prémédication pré-opératoire.

2. Effets biologiques

➤ En périphérie : les anti H1 s'opposent à tous les effets locaux et systémiques de l'histamine en particulier dans le lit vasculaire, la peau et les bronches. Les anti H1 n'ont aucun effet sur la sécrétion acide gastrique du fait de leur forte sélectivité pour ce sous-type de récepteurs.

On peut y ajouter les effets particuliers de certains produits : effet antitussif pour l'alimémazine (Théralène*) et anxiolytique pour l'hydroxyzine (Atarax*).

➤ Système nerveux central : pour les antihistaminiques qui franchissent la barrière hématoencéphalique, on peut observer à la fois sédation et stimulation en fonction

des sujets et de la dose employée. Néanmoins, l'effet sédatif est le plus fréquent et peut être observé aux doses usuelles.

3. Indications thérapeutiques

- Prévention des manifestations allergiques (rhume des foins, rhinites allergiques, conjonctivites allergiques)
- Prévention et traitement des manifestations prurigineuses cutanées
- Prémédication avant une anesthésie générale
- Intolérance au froid
- Prévention des vomissements du mal des transports (Dramamine* Nautamine*)
- Antitussif (Théralène*)

4. Effets indésirables

- Effet sédatif et hypnotique
- Effets résultants de l'activité anticholinergique (bouche sèche, tachycardie, troubles de l'accommodation, rétention urinaire)
- Troubles digestifs divers
- Réaction allergique qui peut paraître paradoxale mais qui peut survenir en particulier pour les formes topiques
- Troubles du rythme cardiaque. Certains antihistaminiques (astémizole, cétirizine, loratidine et anciennement la terfénadine) peuvent bloquer des canaux potassiques cardiaques (HERG) et provoquer des troubles de repolarisation. Ces troubles se traduisent sur le plan électrocardiographique par un allongement de l'intervalle QT et par la possibilité de survenue de torsades de pointe. Ces effets sont favorisés par la prise simultanée de médicaments modifiant la kaliémie (diurétiques) et par l'association à des substances diminuant le métabolisme hépatique des antihistaminiques (macrolides et en particulier l'érythromycine et la clarythromycine, cimétidine, miconazole, isoconazole etc...).

En ce qui concerne la terfénadine (Teldane*) qui a été retirée du marché en 1997, son métabolite hépatique, la fexofénadine (Telfast*), reste antihistaminique mais n'est plus torsadogène et a donc remplacé la terfénadine.

- **Grossesse : en raison d'effets tératogènes chez l'animal, les antihistaminiques sont contre-indiqués chez la femme enceinte.**

5. Produits

➤ ANTIHISTAMINIQUES NON ANTICHOLINERGIQUES

• Non sédatifs

Cétirizine	VIRLIX [®]	ZYRTEC [®]
Loratadine	CLARITYNE [®]	
Féxofénadine	TELFEST [®]	
Astémizole	HISMANAL [®]	

• Sédatifs

Oxatomide	TINSET [®]	
-----------	---------------------	--

➤ ANTIHISTAMINIQUES ANTICHOLINERGIQUES

• Non sédatifs

Méquitazine	PRIMALAN [®]	QUITADRILL [®]
-------------	-----------------------	-------------------------

• Sédatifs

Hydroxyzine	ATARAX [®]	
Cyproheptadine	PERIACTINE [®]	
Diphénylhydramine	ALLERGA [®]	NAUTAMINE [®]
Prométhazine	PHENERGAN [®]	
Alimémazine	THERALENE [®]	
Buclizine	APHILAN RETARD [®]	
Bromphéniramine	DIMEGAN LP [®]	
Dexchlorphéniramine	POLARAMINE REPETABS [®]	

B. Antiallergiques et antiasthmatiques ciblant les cellules sécrétrices d'histamine

1. Hypohistaminémiant : la tritoqualine Hypostamine*

- Mode d'action : ce produit inhibe la synthèse d'histamine à partir de l'histidine en bloquant l'histidine décarboxylase. Il n'est ni anticholinergique, ni sédatif.
- Indications : traitement symptomatique des manifestations allergiques (rhinites, conjonctivites) et prurigineuses (urticaires, eczéma, prurigo).

2. Antihistaminolibérateurs :

- cromoglycate disodique Nalcron* Intercron* Lomudal* et nédocromil Tilade*
- Mode d'action : antiallergiques de la famille des cromones réduisant la dégranulation des mastocytes
- Indications : allergies alimentaires (cromoglycate disodique oral) et asthme (Lomudal* en aérosol et Tilade*)