

Antihistaminiques

Plan :

1-L'histamine

- 1-a- Stockage dans l'organisme
- 1-b- Libération dans l'organisme
- 1-c-Récepteurs
- 1-d-Effets

2- Les anti-histaminiques

- 2-1-Anti- H₁
- 2-2-Classification
 - 2-2-a-Antihistaminiques H₁ de première génération
 - 2-2-b-Antihistaminiques H₁ de deuxième génération
- 2-3-Effets pharmacologiques
- 2-4-Pharmacocinétique
- 2-5-Indications
- 2-6-Effets indésirables et contre-indications

1-L'histamine :

L'histamine est un neuromédiateur et un médiateur essentiel de la physiopathologie de l'allergie et de ses nombreuses pathologies. Cette substance antacide provient de la décarboxylation de l'histidine. Elle est dégradée par désamination oxydative et méthylation.

1-a- Stockage dans l'organisme :

L'histamine se forme au sein de quatre catégories de cellules :

- mastocytes qui renferment les plus grands stocks d'histamine dans les tissus
- Leucocytes basophiles : équivalents des mastocytes dans le sang circulant
- Cellules entérochromaffines du tractus digestif
- Cellules vasculaires endothéliales

1-b- Libération dans l'organisme :

- ❖ Allergie ou anaphylaxie
- ❖ Substances histamino-libératrices : certaines substances peuvent provoquer une libération d'histamine. Ce sont généralement des substances basiques de PM élevé tel que :

- Polypeptides basiques **Exp:** polymixine B, bradykinine
- Venins de serpent ou d'insectes
- Divers médicaments **Exp:** produits de contraste radiologique
- agents physiques **Exp :** urticaire au froid ou au soleil

1-c-Récepteurs :

- L'histamine exerce ses différents effets biologiques en activant des récepteurs spécifiques.
- Quatre types de récepteurs ont été identifiés et caractérisés : H1, H2, H3 et H4 (Tableau 1).

Tableau-1: Récepteurs de l'histamine

Sous-type	H1	H2	H3 (H3A, 3B, et 3C)	H4
Nombre d'acides aminés	487	359	445, 373, 365	390
Localisation	Muscle lisse Endothélium Cellules nerveuses cérébrales, ou périphériques Neutrophiles, éosinophiles monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes.	Estomac Myocarde Mastocytes Cellules nerveuses	Cerveau Nerfs sensitifs périphériques Éosinophiles, cellules dendritiques, monocytes	Intestin, rate, thymus, Lymphocytes Leucocytes Cellules dendritiques, monocytes
Second messenger	Protéine Gq/11 ↑IP3, DAG	Protéine Gs : ↑AMPc	Protéine Gi/o ↓ AMPc	Protéine Gi/o ↓AMPc
Agonistes	Histamine	Dimaprit Impromidine Ranitidine	R- α -méthylhistamine	Clozapine Clobenpropit Thiopéramide
Antagonistes	Mépyramine Cétizine Loratadine		Thiopéramide Clobenpropit Ciproxifan	

1-d-Effets :

L'histamine peut agir au niveau de quatre récepteurs :

- Récepteurs H₁, dont la stimulation provoque les effets habituellement observés au cours des réactions allergiques ou anaphylactiques
- Récepteurs H₂, dont la stimulation provoque une sécrétion abondante des glandes gastriques
- Les récepteurs H₃ sont des récepteurs pré synaptiques. Ils sont essentiellement exprimés par les fibres nerveuses
- Plus récemment, des récepteurs de type H₄ ont été identifiés au niveau de l'intestin, de la rate, du thymus et sur les cellules circulantes

Le tableau 2 présente les effets de l’histamine sur les récepteurs H₁ et H₂.

Tableau 2 : Classification des effets de l’histamine sur les récepteurs H₁ et H₂.

Site	Effet	Récepteurs
Vaisseaux	Dilatation	H ₁ et H ₂
Cœur	Tachycardie	H ₁
Bronches	Constriction	H ₁
Intestin	Augmentation du péristaltisme	H ₁
Sécrétion gastrique	Augmentation de la sécrétion	H ₂
Mastocytes	inhibition	H ₂

2- Les anti-histaminiques :

2-1-Anti- H₁ :

Les anti-H₁ sont des antagonistes compétitifs des récepteurs H₁. Ces molécules sont considérées comme les antihistaminiques « classiques ». Leurs structures comportent une chaîne latérale identique à celle de l’histamine et une partie généralement cyclique qui peut être composée d’un :

- Noyau phénothiazine *Exp: Phénergan*(prométhazine)*
- Noyau quinuclidine *Exp: Primalan*(méquitazine)*
- Noyau pipérazine *Exp: Zyrtec*(cétirizine)*

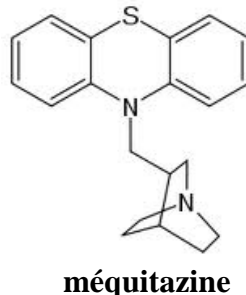


Figure-1 : Structure des différents noyaux d’antihistaminiques

2-2-Classification :

- Classification chronologique par ordre de découverte
- En génération de médicament : 1^{ère} et 2^{ème}

2-2-a-Antihistaminiques H₁ de première génération:

- ✓ dits anticholinergiques
- ✓ l’effet anticholinergique est responsable de leurs nombreux effets indésirables.
- ✓ Sédatifs : une somnolence (petites molécules, lipophiles : passent la BHE)
- ✓ Faible spécificité pour les récepteurs H₁
- ✓ effets secondaires

Exemple:

Dexchlorpheniramine (Polaramine*)
 Prométhazine (Phenergan*)
 Alimémazine: Théralène*
 Bromphéniramine: Dimégan
 Hydroxyzine (Atarax*)
 En général ils sont **sédatifs (sauf mequitazine Primalan*)**

2-2-b-Antihistaminiques H1 de deuxième génération:

La sédation sépare les anti-H1 de 1ère génération de ceux de 2^{ème} génération (non anticholinergiques)

Peu d'effets indésirables

Faible pénétration dans le cerveau (peu liposolubles)

non sédatifs : un faible risque de sédation a été observé avec la fexofénadine et la loratadine et est plus élevé avec la cétirizine

Des troubles de la conduction cardiaque (allongement de QT) avec la Terfénadine (Teldane*) et l'Astémizole (Hismanal*) ont été constatés ce qui a permis de les retirer du marché

Exemple:

Loratidine (Claritine)

Cétirizine (Virlix*)

Méquitazine: PRIMALAN*

Fexofenadine: TELFAST*

Desloratadine : DESLOR*

En général ils sont non sédatif (sauf oxatomide Tinset*)

2-3-Effets pharmacologiques :

Les anti- H₁ possèdent les actions suivantes:

✓ *Actions fondamentales :*

Les anti- H₁ sont utilisés pour prévenir les effets localisés et systémiques de l'histamine.

Ils s'opposent aux effets vasculaires, cutanés, bronchiques et capillaires de celle-ci. Cette classe ne possède aucun effet sur la sécrétion gastrique (anti-H₂).

✓ *Actions complémentaires :*

-Action sédatif centrale **Exp: Phénergan***

-Action parasympatholytique **Exp: Periacetine* (cyproheptadine), Polaramine* (dexchlorphéniramine)**

-Action antitussive **Exp: Théralène***

-Action anti-arythmique **Exp: Atarax***

-Action anxiolytique **Exp: Atarax***

-Action anesthésique locale : cette action n'est pas suffisamment réversible pour être utilisée

2-4-Pharmacocinétique :

Tous les anti- H₁ ont une bonne absorption digestive. Ils se distribuent dans tout l'organisme. Ils diffusent plus ou moins bien dans le SNC. Ils subissent une métabolisation hépatique avant d'être excrétés dans les urines.

2-5-Indications :

Ils sont utilisés dans les manifestations allergiques, les rhinites allergiques, les urticaires, les conjonctivites, les prurits, les maladies sériques, et les piqûres d'insectes. Ils sont utilisés aussi pour leurs effets latéraux dans le traitement de la toux, des nausées et des vomissements et dans le mal de transport.

2-6-Effets indésirables et contre-indications :

Il s'agit essentiellement de:

-Somnolence et sédation potentialisée lors de la prise d'alcool ou d'autres médicaments à action sédatif

-Excitation chez l'enfant, plus rarement désorientation chez le sujet âgé

-Sécheresse buccale, troubles mictionnels, troubles d'accommodation d'où leur contre-indication en cas de glaucome ou d'adénome de la prostate

- Effets digestifs: diarrhées, vomissements, anorexie

-Phénomène de sensibilisation en cas d'application cutanée

-Troubles du rythme cardiaque

-Exceptionnellement des accidents sanguins : leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique

Il faut éviter les associations avec :

-autres sédatifs.

-autres médicaments anticholinergiques.

-médicaments inhibiteurs enzymatiques **Exp:** certains macrolides, certains antifongiques.