

LES ANTIHISTAMINIQUES

Les antagonistes des récepteurs H1 et les antihistamino-libérateurs.

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 » histamino-libération 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.

Les antiallergiques (en dehors des anti-inflammatoires 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 histamino-libération non allergique. Certains anti H1 sont aussi des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et présentent donc des effets anti-cholinergiques. 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 hémato-encéphalique, 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 ¾Prémédication 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 terféndine) 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 clarithromycine, cimétidine, miconazole, isoconazole etc...).

B. Anti-allergiques et antiasthmatiques ciblant les cellules sécrétrices d'histamine
1. Hypohistaminémiants : 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. Antihistamino-libérateurs :

- 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*)