

introduction :

Les médicaments antihistaminiques sont les plus prescrits au monde

Les principales indications s'adressent aux rhinites allergiques et urticaires

- L'histamine est à la fois un **neuromédiateur** et une **hormone locale**.

Histamine

A. Stockage de l'histamine :

Mastocytes / basophiles : Poumon Foie Peau

Autres sites: Cellules de l'épiderme Cellules de la muqueuse gastrique Neurones du SNC

B. Récepteurs :

- 4 types de récepteurs : **H1 H2 H3 H4**
- H1 et H2 : intérêt majeur en pharmacologie; récepteurs couplés à la protéine G excitatrice.
- Les récepteurs H3 sont pré synaptiques et couplés à une protéine G inhibitrice.

Type	H ₁	H ₂
Couplage		type 2
Localisation	muscles lisses viscéraux muscles lisses vasculaires SNC	estomac cœur
Mécanismes	phospholipase excitatrice (postsynaptique)	adénylcyclase excitatrice (postsynaptique)
Effets	contraction muscle lisse viscéral libération de NO relâchement muscle lisse vasculaire augmentation de la perméabilité vasculaire nociception	sécrétion acide gastrique tachycardie

C. Effets pharmacologiques :

Tissus	Récepteurs	Effets biologiques
Poumon	H ₁	Broncho constriction Œdème et sécrétion du mucus
Estomac	H ₂	Hyperacidité, ulcère
Intestin	H ₁	contraction
Cœur	H ₁ H ₂	Inotrope+ Inotrope+ ; chronotrope + ; dromotrope+
Vaisseaux	H ₁ et H ₂	Vasodilatation, œdème (augmente la perméabilité micro vasculaire).
SNC	H ₁	Migraine, stimulation de l'éveil, diminution de l'appétit
	H ₂	Inhibition de la sécrétion de prolactine.
	H ₁ et H ₂	Vomissement, hypothermie, sécrétion de La vasopressine.
Muqueuse nasale	H ₁	Vasodilatation, sécrétion
Peau	H ₁ + H ₂	Vasodilatation (érythème), œdème, douleur

- Au niveau SNC, les récepteurs H3 entraînent une inhibition Pré synaptique de la libération de neuromédiateurs.
- Rôles physiologiques et physiopathologiques restent incertains.
- Les récepteurs localisés dans le noyau vestibulaire pourraient intervenir au cours des vertiges et des vomissements associés.

Antihistaminique

Classification :

Selon leurs effets pharmacologiques et effets secondaires:

a) Les antihistaminiques non anti cholinergiques :

Non sédatifs	Sédatifs
Cétirizine(Zyrtec*) Loratadine (Clarityne*) Féxofénadine (Telfast*)	Oxatomide (Tinsed*)

b) Les antihistaminiques anti cholinergique

Non sédatifs	sédatifs
Méquitazine (Primalan*)	Hydroxyzine (Atarax*) Cyproheptadine (Periactine*) Prométhazine (Phenergan*). Alimémazine (Theralene*) Dexchlorphéniramine (Polaramine *)

Selon leur efficacité et effets secondaires:

Les anti H1 de 1 ^{ère} génération	Les anti H1 de 2 ^{ème} génération	Les anti H1 de 3 ^{ème} génération
Diphenhydramine, Prométhazine Alimémazine Méclozine... - Franchissent la BHE - Effets sédatifs anti cholinergiques - Mal des transports Troubles labyrinthiques Urticaire	Loratadine et son métabolite la desloratadine Mizolastine Cétirizine - traverse peu la BHE - Moindre sédation Peu d'effets anti cholinergiques Astémizole et Terfénadine / retiré du marché pour leur cardiotoxicité	La Féxofénadine (Telfast*) ; métabolite actif de la Terfénadine * La lévocétirizine (Xyzall*) ; isomère de la cétirizine

Mécanisme d'action :

- Antagonistes compétitifs réversibles, très sélectifs des récepteurs H₁
- Certains anti H1 sont aussi des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (effets anti cholinergiques).

Propriétés pharmacologique :

- En périphérie : Ils s'opposent aux effets de l'histamine
- Sur le SNC : - Sédation(antiH1 de 1^{ère} génération) - Antiémétiques (cyclizine, méclozine)
- Sur les mastocytes : Inhibition de la dégranulation mastocytaires et des basophiles

Pharmacocinétique:

- Bonne absorption digestive
- Largement distribué dans tout l'organisme

- La plupart sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines
- **Les antiH1 de 2^{ème} génération :**
 - * Ont une demi-vie plus longue
 - * Très faible diffusion dans le SNC
 - * Métabolites actifs

Indications :

- 1) **Les affections allergiques:** prurit, urticaire chronique idiopathique,
- 2) **Mal de transport:** Dimenhydrinate, pipérazine(cyclizine, méclozine), prométhazine
- 3) **Les troubles de l'équilibre vestibulaire et les vertiges:** dimenhydrinate
- 4) **Antitussif:** Alimémazine
- 5) **Traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires:** prométhazine, alimémazine

Effets indésirables :

- 1) **Effets indésirables liés aux éventuels effets centraux :** Sédation, sensation fatigue, une incoordination, une vision trouble, un état de nervosité.
- 2) **Effets indésirables liés à une action anti cholinergique :**
Incidents digestifs, broncho pulmonaire, urogénital, oculaire, cardiovasculaire
- 3) **Effets cardiaques:**
torsade de point avec le térfénadine et l'astémizole
- 4) **Autres effets:**
une allergie souvent lors d'une application topique

Interactions médicamenteuses :

Association à éviter	Mécanismes et / ou conséquences
Antihistaminique H ₁ conventionnels (sédatifs, effets cérébraux) + hypnotiques neuroleptiques sédatifs et alcool éthyliques. + IMAO ou + catécholamine	Potentialisation mutuelle des effets sédatifs et dépresseurs du SNC. Potentialisation des effets cardio- accélérateurs et cardio toxiques des catécholamines (inhibition de leur recapture par les antihistaminiques H ₁).
Dimenhydrinate + antibiotique ototoxique.	L'ototoxicité
Astémizole, térfénadine + macrolides ou antifongiques imidazolé (itraconazole, kétoconazole)	Inhibition du Cyt CYP3A4 et effets cardio toxiques (arythmie, prolongement de l'intervalle QT).