

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 1990

THESE N° 312

**LES ANTIHISTAMINIQUES H1  
DANS L'ALLERGIE  
RESPIRATOIRE**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 1990*

par

**Emmanuelle AUBOUET**

née le 9 Octobre 1966 à Talence (Gironde)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD ..... PRESIDENT  
Monsieur le Professeur J.A. NICOLAS ..... JUGE  
Monsieur le Docteur B. EICHLER ..... JUGE  
Monsieur le Docteur G. LEHMANN ..... JUGE

U N I V E R S I T E   D E   L I M O G E S

---

F A C U L T E   D E   P H A R M A C I E

---

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseeur)  
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2e Assesseeur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

• PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes parents qui ont su me soutenir et  
m'encourager tout au long de mes études.

A mes grand-parents.

A Pierre - Yves mon fiancé.

A Véronique.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur Buxeraud.

Professeur des Universités de Chimie organique, Chimie  
thérapeutique.

Vous nous avez proposé ce sujet de travail et guidé  
dans sa réalisation.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence  
de ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre  
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Nicolas.  
Professeur des Universités de Bactériologie et Virologie,  
Parasitologie.

Vous avez accepté avec gentillesse de juger ce  
travail.

Nous vous en remercions et tenons à vous assurer  
de notre profonde estime.

Au Docteur Eichler.

Praticien hospitalier.

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude  
pour l'aide précieuse que vous nous avez apporté  
lors de la réalisation de cette thèse.

Au Docteur Lehmann

Notre médecin de famille.

Nous sommes très sensibles à l'amitié que vous  
nous faites en acceptant de juger cette thèse.

**PLAN**

## INTRODUCTION

### PREMIERE PARTIE : L'ALLERGIE

#### I - GENERALITES

#### II - MECANISME DE LA REACTION ALLERGIQUE

##### 1 - L'hypersensibilité de type I

###### 1 - 1 - La synthèse des anticorps

###### 1 - 2 - Les cellules effectives

###### 1 - 2 - 1 - Le mastocyte

###### 1 - 2 - 2 - Le polynucléaire basophile

###### 1 - 2 - 3 - Les autres cellules effectives

###### a - Le polynucléaire éosinophile

###### b - La plaquette sanguine

###### c - Le macrophage

###### 1 - 3 - Les médiateurs

###### 1 - 3 - 1 - Les métabolites de l'acide arachidonique

###### a - Les dérivés de la cyclo-oxygénase

###### b - Les dérivés de la lipo-oxygénase

1 - 3 - 2 - Le PAF acether

1 - 3 - 3 - Les médiateurs granulaires

a - L'histamine

- métabolisme

- actions pharmacologiques

b -L'ECF-A

c -Le NFC-A

d - Le système kallicréine kinines

e - Les enzymes

f - Les protéines granulaires de l'éosinophile

1 - 3 - 4 - La sérotonine

1 - 3 - 5 - L'héparine

1 - 3 - 6 - Les cytokines

1 - 4 - La libération des médiateurs

1 - 4 - 1 - Mécanisme de la libération

1 - 4 - 2 - Activation membranaire

1 - 4 - 3 - Phénomènes biochimiques intracytoplasmiques

1 - 4 - 4 - Rôle des microtubules et des microfilaments

1 - 4 - 5 - Modulations physiologiques et pharmacologiques

2 - L'allergie semi retardée

3 - L'allergie retardée

## DEUXIEME PARTIE : LES ANTIHISTAMINIQUES H<sub>1</sub>

### I - CLASSIFICATION CHIMIQUE DES ANTI H<sub>1</sub>

- 1 - Les dérivés de l'éthylène diamine
- 2 - Les dérivés de l'éthanolamine
- 3 - Les dérivés des propylamines
- 4 - Les dérivés des phénothiazines
  - 4 - 1 - Les dérivés de la phénothiazine et de l'éthylène diamine
  - 4 - 2 - Les dérivés de la phénothiazine et de l' amino propane
- 5 - Les dérivés à chaine intermédiaire cyclique
- 6 - Les dérivés de la pipéridine

### II - PHARMACOLOGIE DES ANTI H<sub>1</sub>

#### 1- Historique

- 1 - 1 - L'histamine
- 1 - 2 - Les antagonistes de l'histamine
  - 1 - 2 - 1 - Introduction
  - 1 - 2 - 2 - Les étapes de leur découverte
    - a - Le premier anti H<sub>1</sub> : le 933 F
    - b - Recherche de produits plus actifs et moins toxiques
    - c - Le premier anti H<sub>1</sub> commercialisé : l'ANTERGAN\*
    - d - Les dérivés de l'ANTERGAN\*

2 - Mécanisme d'action

2 - 1 - Notions sur les récepteurs H<sub>1</sub>

2 - 1 - 1 - L'histamine

2 - 1 - 2 - Les récepteurs

2 - 1 - 3 - Les agonistes des récepteurs H<sub>1</sub>

2 - 1 - 4 - Les antagonistes des récepteurs H<sub>1</sub>

a - Définition

b - Conséquences de ce type d'antagoniste

2 - 2 - Relations structure activité

2 - 3 - Notion de rétro contrôle

2 - 4 - Intérêt potentiel de ligands spécifiques de récepteurs H<sub>3</sub> à l'histamine

3 - Propriétés pharmacologiques

3 - 1 - Propriétés anti H<sub>1</sub>

3 - 1 - 1 - Antagonisme au niveau des muscles lisses

a - Iléon terminal isolé de cobaye

b - Muscle lisse bronchique

c - Utérus

d - Réseau vasculaire

3 - 1 - 2 - Antagonisme des effets cardiovasculaires

a - Au niveau vasculaire

b - Au niveau cardiaque

3 - 1 - 3 - Action sur les différentes sécrétions exocrines

3 - 1 - 4 - Actions antianaphylactiques et antiallergiques

3 - 2 - Autres propriétés

3 - 2 - 1 - Action sur le système nerveux central

a - Propriétés sédatives

b - Pouvoir antiémétique

3 - 2 - 2 - Action sur le système nerveux autonome

a - Action anticholinergique

b - Modification du système sympathique

3 - 3 - Propriétés diverses

3 - 4 - Autres propriétés des anti H<sub>1</sub> sur les phénomènes allergiques

4 - Indications

4 - 1 - Les maladies allergiques

4 - 1 - 1 - Les rhinites allergiques

a - Les pollinoses saisonnières

b - Les rhinites perannuelles non polliniques

4 - 1 - 2 - Les dermatoses allergiques et surtout les formes papulo-  
oedémateuses

4 - 1 - 3 - Les manifestations locales des piqûres d'insectes

4 - 1 - 4 - Les réactions allergiques médicamenteuses

4 - 1 - 5 - Le prurit de la maladie sérique

4 - 1 - 6 - Les effets secondaires des traitements de désensibilisation

4 - 1 - 7 - Les conjonctivites allergiques

4 - 2 - Les autres indications

4 - 2 - 1 - Le mal des transports

4 - 2 - 2 - Hypnotiques

4 - 2 - 3 - Prémédication et anesthésie

4 - 2 - 4 - Anti émétiques

4 - 2 - 5 - Anti migraineux

4 - 2 - 6 - Orexigènes

4 - 2 - 7 - Antitussifs

5 - Effets secondaires

5 - 1 - Effets sur le système nerveux central

5 - 2 - Effets liés à l'action anticholinergique

5 - 3 - Réactions d'hypersensibilité et d'idiosyncrasie

5 - 4 - Autres effets indésirables

5 - 5 - Surdosage

5 - 6 - Tolérance aux anti H<sub>1</sub> pris au long cours

6 - Interactions médicamenteuses et incompatibilités physicochimiques

6 - 1 - Interactions médicamenteuses

6 - 2 - Incompatibilités physicochimiques

7 - Contre-indications

8 - Précautions d'emploi

8 - 1 - Les femmes enceintes

8 - 2 - Les enfants

8 - 3 - L'insuffisance hépatique

8 - 4 - L'épilepsie

8 - 5 - Les facteurs ethniques

8 - 6 - Les conducteurs de véhicules

**TROISIEME PARTIE : LES PATHOLOGIES ALLERGIQUES DES VOIES  
RESPIRATOIRES /**

**I - LES RHINITES**

1 - Rappels physiologiques

2 - Généralités sur les rhinites

3 - Physiopathologie

4 - Les différentes formes de rhinites

4 - 1 - La rhinite pollinique

4 - 2 - La rhinite perannuelle

4 - 2 - 1 - La rhinite allergique non pollinique

4 - 2 - 2 - La rhinite non allergique

4 - 2 - 3 - L'intolérance à l'aspirine

4 - 2 - 4 - La rhinite vasomotrice

4 - 3 - La rhinite allergique de l'enfant

5 - Epidémiologie

6 - Diagnostic

7 - Conclusion

## II - L'ASTHME

1 - Définition

2 - Etiologies

3 - La maladie asthmatique

4 - Physiopathologie

5 - Clinique

5 - 1 - La crise d'asthme

5 - 2 - Evolution

5 - 3 - Formes particulières de l'asthme

6 - Diagnostic

## III - LES AUTRES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES RESPIRATOIRES

1 - La polypose nasale

2 - L'otite sécrétrice

- 3 - La bronchite allergique
- 4 - La trachéite allergique
- 5 - La laryngite allergique
- 6 - Les pneumopathies d'hypersensibilité

## QUATRIEME PARTIE : UTILISATION THERAPEUTIQUE DES ANTI H<sub>1</sub>

### I - CHOIX D'UN ANTIHISTAMINIQUE DANS LE TRAITEMENT DES RHINITES

- 1 - Introduction
- 2 - Place des anti H<sub>1</sub>
- 3 - Prescription d'un anti H<sub>1</sub>

#### 3 - 1 - Les anti H<sub>1</sub> de nouvelle génération

- 3 - 1 - 1 - Absence d'effets centraux
- 3 - 1 - 2 - Effets anticholinergiques
- 3 - 1 - 3 - Autres caractéristiques

- a - Cas particulier de l'Astémizole
- b - Anti H<sub>1</sub> et pédiatrie
- c - Anti H<sub>1</sub> et personnes âgées
- d - insuffisants rénaux
- e - insuffisants hépatiques
- f - grossesse et allaitement
- g - anti H<sub>1</sub> et anxiété
- h - Anti H<sub>1</sub> et anticoagulants oraux

h - Anti H<sub>1</sub> et anticoagulants oraux

3 - 2 - Les anti H<sub>1</sub> classiques

3 - 2 - 1 - Action sédatrice

3 - 2 - 2 - Sujets anxieux

3 - 2 - 3 - Maladie de Parkinson

3 - 2 - 4 - Diabète associé

3 - 2 - 5 - Les anticoagulants

3 - 2 - 6 - Photosensibilité

3 - 2 - 7 - Sujets âgés

3 - 2 - 8 - Anti H<sub>1</sub> et pédiatrie

3 - 2 - 9 - Les femmes enceintes

3 - 2 - 10 - Allaitement

II - PLACE DES ANTI H<sub>1</sub> DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

1 - Généralités

2 - Le Kétotifène

2 - 1 - Pharmacologie du Kétotifène

2 - 2 - Utilisation thérapeutique du Kétotifène

3 - Intérêt des nouveaux anti H<sub>1</sub>

4 - Le ZYRTEC\* dans l'asthme

III - SIMULATION DE CAS CLINIQUES FREQUENTS

SYNTHESE

CONCLUSION

## **INTRODUCTION**

Les maladies allergiques sont en constante augmentation ; elles représentent une gêne importante dans la vie quotidienne de leurs victimes.

Actuellement on dispose de deux types de traitements : le traitement préventif avec la désensibilisation spécifique et le traitement symptomatique, dans lequel les antihistaminiques H<sub>1</sub> (ou anti H<sub>1</sub>) ont une place de choix. La découverte, ces dernières années de molécules dénuées d'effets secondaires sédatifs a relancé l'intérêt porté à ces produits.

Après avoir revu, en détail, les mécanismes immunologiques des réactions allergiques, nous étudierons la chimie et la pharmacologie de cette classe thérapeutique.

Notre travail se limitera à l'étude de l'usage des antihistaminiques H<sub>1</sub> dans la pathologie respiratoire allergique. Nous n'aborderons pratiquement pas les manifestations cutanées.

Après avoir détaillé ces atteintes allergiques de l'arbre respiratoire, nous étudierons la place qu'y trouvent les anti H<sub>1</sub>, et nous comparerons les molécules entre elles.

Un chapitre sera consacré à leur utilisation dans l'asthme, utilisation en cours de réévaluation actuellement.

Enfin, une simulation de cas cliniques, nous permettra de concrétiser l'usage de ces agents thérapeutiques.

**PREMIERE PARTIE :  
L'ALLERGIE**

## I - GENERALITES.

L'allergie, au sens étymologique du terme, est l'état d'un individu qui réagit autrement au contact d'un agent agressif appelé allergène, avec lequel il a été en contact une première fois. Cela signifie qu'il manifeste une réaction physiologique notable, au contact d'un facteur qui n'en produit habituellement aucune chez la majorité des gens.

Tout se passe comme si, chez l'allergique, la réaction immunitaire était considérablement amplifiée, et dépassait son but.

De nombreux facteurs de notre environnement peuvent provoquer une réaction allergique ; ce sont surtout les pollens (herbes ou arbres), les acariens de la poussière de maison, les spores de moisissure et les phanères d'animaux. Tous ces allergènes étant des composants de notre environnement, le traitement par éviction est pratiquement irréalisable.

L'allergie n'est pas une maladie où la même cause produit toujours le même effet. C'est un syndrome, c'est -à-dire que différents symptômes peuvent toucher différents organes. Si c'est l'appareil respiratoire, il y aura crise d'asthme ; si c'est la peau, il y aura une urticaire ou un eczéma, si tous les organes sont touchés en même temps, c'est le choc anaphylactique, qui peut être mortel.

Les maladies allergiques sont fréquentes et en constante augmentation. Toutes les enquêtes épidémiologiques le montrent, la fréquence de l'allergie ne cesse d'augmenter. Ainsi l'OMS la place au septième rang parmi les maladies mondiales, et au deuxième rang des causes d'absentéisme au travail. L'allergie est souvent considérée comme une "maladie de civilisation", et son développement est parallèle à l'industrialisation.

Ainsi, un français sur quatre déclare souffrir de manifestations allergiques à type de rhinites saisonnières, perannuelles et d'urticaires.

Si l'allergène est le détonateur de la réaction allergique, l'hérédité et les facteurs environnementaux (psychologiques, climatiques, professionnels) exercent un rôle dans son déterminisme.

On peut ainsi dire que l'allergie est le résultat d'une prédisposition héréditaire et de la rencontre dans l'environnement de facteurs favorisants.

## II - MECANISME DE LA REACTION ALLERGIQUE.

On appelle hypersensibilité une réponse immunitaire qui parce qu'elle est exagérée ou inappropriée, est à l'origine de lésions tissulaires.

COOMBS et GELL ont défini quatre types d'hypersensibilité, qui peuvent être isolés ou associés (Figure I).

TYPE I : allergie immédiate réaginique.

TYPE II : allergie cytotoxique.

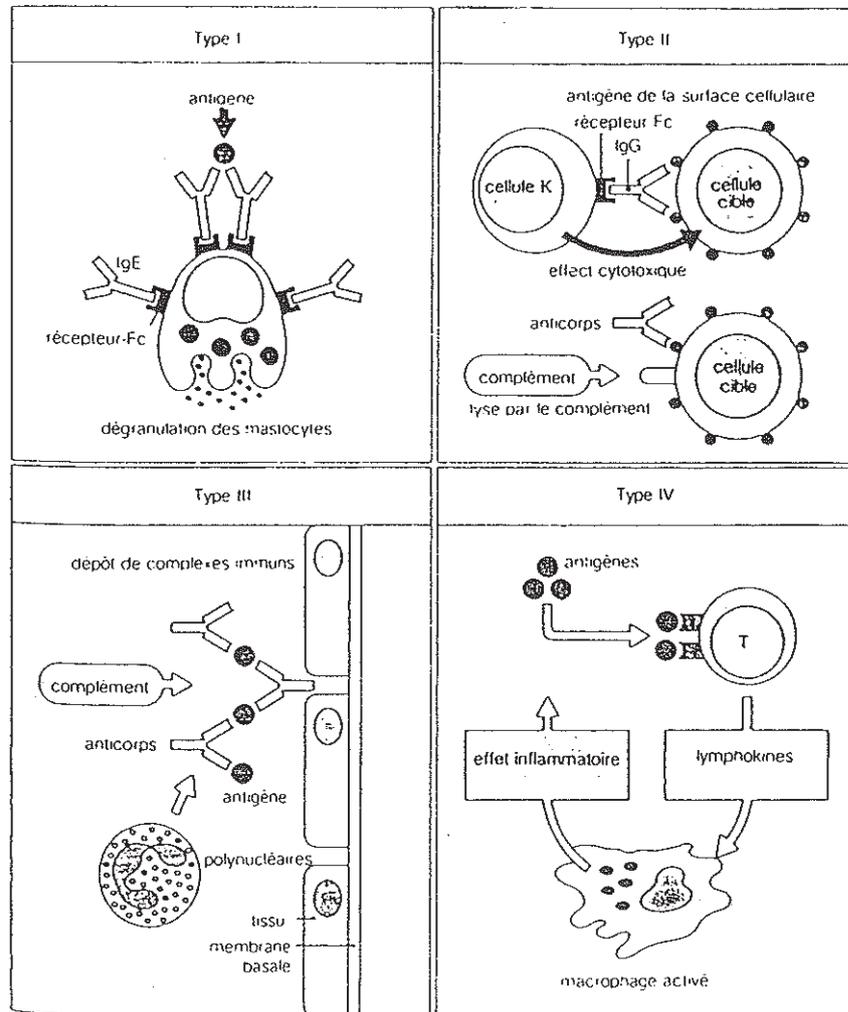
TYPE III : allergie de type Arthus.

TYPE IV : allergie retardée de type tuberculinique.

Nous nous intéresseront particulièrement, dans cette étude, à la réaction de type I.

FIGURE I :

Diagramme résumant les caractéristiques des 4 types d'hypersensibilité.



*Type I* : Les mastocytes fixent les IgE par leur RFc. En présence d'antigène, un pontage s'établit entre les IgE, déclenchant la dégranulation et la libération des médiateurs.

*Type II* : Des anticorps sont dirigés contre des antigènes portés par les cellules d'un individu (cellules cibles). Il peut en résulter un phénomène de cytotoxicité par les cellules K ou une lyse dépendant du complément.

*Type III* : Des complexes immuns se déposent dans les tissus. Le complément est activé et les polynucléaires, attirés à proximité des dépôts, produisent des lésions locales.

*Type IV* : Lors d'un second contact avec l'antigène, des cellules T sensibilisées libèrent des lymphokines. Celles-ci induisent une réaction inflammatoire, activent et attirent des macrophages qui libèrent des médiateurs.

## 1 - L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I.

Le terme d'allergie est généralement réservé aux réactions de ce type, et c'est dans ce sens que nous l'emploierons.

Dans cette hypersensibilité de type I, la réaction allergique se manifeste par une hyperproduction d'immunoglobulines E (détectables et dosables dans le sérum).

L'hypersensibilité de type I (figure 2) est provoquée par l'union d'un antigène (= allergène) avec un anticorps (IgE) fixé sur une cellule cible.

Les allergènes peuvent être définis comme des antigènes T dépendants, capables chez certains individus prédisposés, et dans des conditions particulières, d'induire la synthèse d'immunoglobulines E. Chez les sujets sains, ils se comportent comme des antigènes tout à fait banaux, induisant la production d'anticorps de type IgG ou IgM. Hormis le cas de molécules chimiques simples, les allergènes sont constitués de mosaïques d'antigènes.

Cette liaison anticorps-antigène, qui se produit lors de la deuxième introduction de l'allergène dans l'organisme, provoque la dégranulation de la cellule cible avec libération de médiateurs chimiques.

Cette dégranulation explosive sera responsable de signes cliniques de gravité variable :

- *La forme mortelle* est représentée par le choc anaphylactique. Il s'agit d'un brusque collapsus cardio-vasculaire survenant le plus souvent après injection de substances étrangères telles que les venins d'hyménoptères, les sérums hétérologues ou certains médicaments. Ce choc s'accompagne d'un érythème généralisé, d'oedème, de prurit, de dyspnée par bronchospasme et de signes d'hypermotricité digestive.

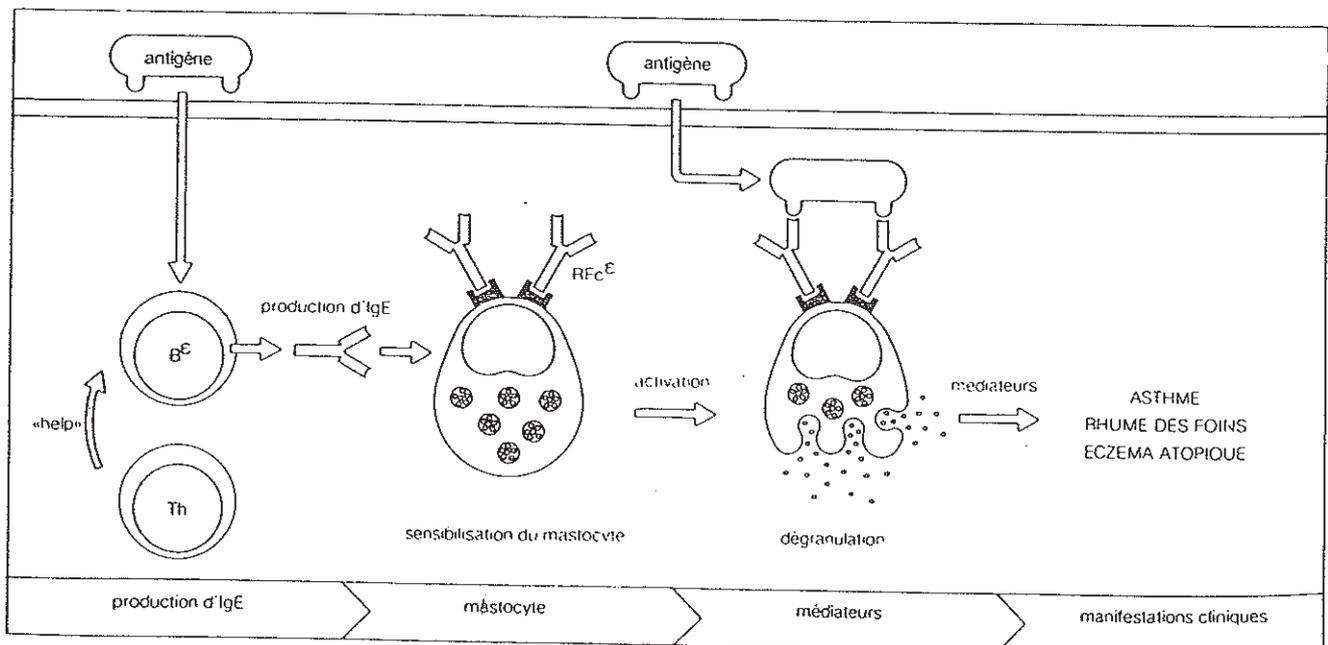
- *La forme atténuée* : Il s'agit de l'oedème de Quincke qui est une éruption urticarienne généralisée, sans dénivellation tensionnelle accusée.

- *Les formes localisées* se manifestent par de l'urticaire, des rhinites, de l'asthme. Elles apparaissent après inhalation ou ingestion d'antigènes présents dans l'environnement naturel. C'est à elles en particulier que nous nous attacherons.

Ces manifestations de l'hypersensibilité immédiate apparaissent environ trente minutes après la stimulation antigénique.

FIGURE 2 :

Schéma général de l'hypersensibilité de type I.



La réaction allergique se fait en trois étapes :

- Premier contact avec l'allergène induisant la production d'IgE se fixant sur les cellules cibles.
- Deuxième contact au cours duquel les allergènes se fixent sur les cellules porteuses d'IgE.
- Libération des médiateurs contenus dans les granulations intracellulaires et manifestations cliniques.

### 1 - 1 - La synthèse des anticorps.

Les anticorps sont des immunoglobulines formées par des cellules, lors de l'introduction d'un antigène dans l'organisme. Ils entreront en conflit avec ce dernier, lors de sa réintroduction.

L'allergie immédiate est due à la présence dans le sang, d'anticorps circulants ou réagines allergiques.

Lorsque l'antigène pénètre pour la première fois dans l'organisme, il est pris en charge par le macrophage, qui le transmet alors aux lymphocytes T. L'antigène est identifié par les lymphocytes T et B.

Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes, et ce sont eux qui vont synthétiser les anticorps IgE.

L'individu ne présente alors aucune manifestation allergique, mais tout est en place pour la réaction, lors d'un nouveau contact avec l'allergène.

Le délai existant entre le premier et le deuxième contact allergéniques, peut aller de quelques secondes à plusieurs années.

Cette synthèse est modulée par plusieurs sous-populations de lymphocytes T (helper et suppresseur).

On pense que l'un des facteurs des terrains allergiques serait dû à une synthèse accrue des IgE, provoquée par une mauvaise régulation de leur production par ces lymphocytes.

## 1 - 2 - Les cellules effectives.

Les IgE synthétisées vont venir se fixer par l'intermédiaire de récepteurs, sur des cellules cibles.

Ce sont surtout les mastocytes et les basophiles qui sont connus comme les cellules de l'allergie immédiate.

Ces cellules renferment dans leur cytoplasme des granulations, contenant des médiateurs chimiques qui vont être libérés, lors de la réintroduction de l'allergène.

### 1 - 2 - 1 - LE MASTOCYTE.

C'est une cellule d'origine thymique, très répandue dans les tissus, surtout au niveau des travées conjonctives.

On la rencontre dans le foie, le poumon et le tube digestif en particulier.

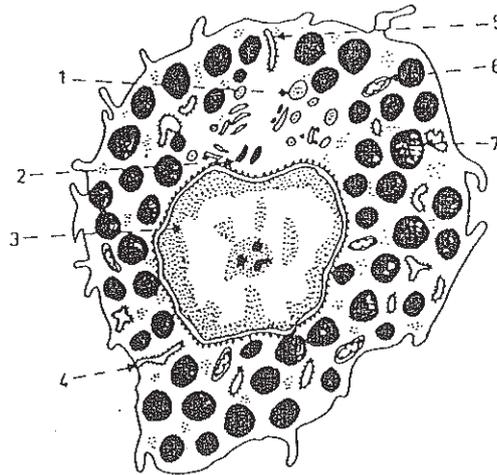
Cette cellule se caractérise par sa proximité des capillaires sanguins, ce qui permet de la sorte une libération massive de ses principes actifs, dans le courant circulatoire.

Le mastocyte mesure 15 à 20  $\mu$  de diamètre, a un noyau unique et son cytoplasme est riche en granulations métachromatiques (colorées en rouge violacé par le bleu de toluidine) ; celles-ci cachent souvent le noyau (figure 3).

Ces granulations contiennent de l'histamine, qui est électrostatiquement liée par son groupement  $\text{NH}_3$  aux groupements négatifs de polypeptides, eux-mêmes rattachés à des mucopolysaccharides (notamment l'héparine. Figure 4)

Figure 3 :

Coupe de mastocyte examinée au microscope électronique.

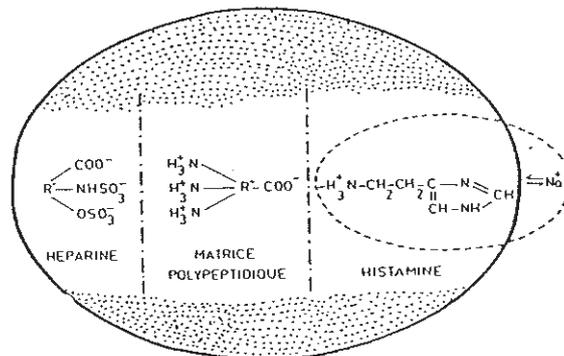


- 1) granulation en voie de formation ; 2) centriole ; 3) noyau ; 4) réticulum endoplasmique ;  
5) microtubule ; 6) mitochondrie ; 7) granule mûr.

(d'après J. P. GRILLAT. 1979)

Figure 4 :

Structure schématique du granule mastocytaire et échange cationique de l'histamine. (d'après Uvnas, 1970)



Il existe un processus d'échange ionique au niveau du granule isolé, entre l'histamine qui s'en trouve ainsi libérée, et des cations extragranulaires (sodium, calcium) qui y pénètrent. Mais il en est autrement lors de la libération du médiateur au cours de l'allergie de type I.

Ceci a d'ailleurs conduit certains auteurs à rapprocher ces granules mastocytaires des vésicules synaptiques axonales.

On trouve, en outre, dans ces granulations environ 0,2 % d'ATP, 1 à 2 % de phospholipides et de petites quantités de 5 hydroxyde-tryptamine (0,3%).

Ce mastocyte est une véritable glande unicellulaire, jouant un grand rôle dans les phénomènes inflammatoires.

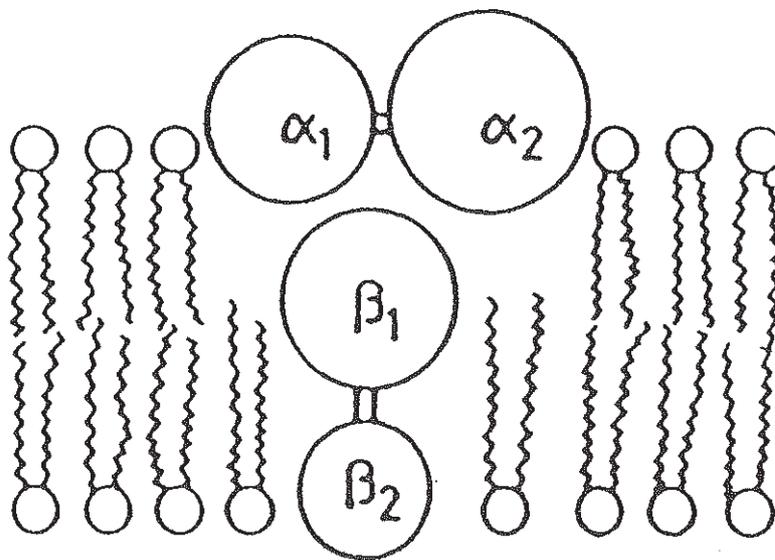
#### 1 - 2 - 2 - LE POLYNUCLEAIRE BASOPHILE.

Cette cellule est dans le sang circulant, et en petite quantité chez l'homme, ce qui rend difficile un comptage minutieux. Le basophile, cellule d'origine médullaire, peut infiltrer les tissus.

De 10 à 14  $\mu$  de diamètre, il contient un noyau bilobé, et de gros granules cytoplasmiques de contenu semblable à celui du mastocyte, sauf pour le 5 hydroxyde-tryptamine.

Ces deux cellules, outre leur granulations, ont en commun des récepteurs spécifiques pour le fragment Fc des IgE situés à la surface de leur membrane externe (figure 5).

Figure 5 :  
Représentation schématique du récepteur des IgE à la surface de la  
bicouche phospholipidique. (d'après K. Tasaka . 1986)



Ce récepteur est composé de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$ . La sous unité  $\alpha$  peut être divisée en  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ . De même  $\beta$  est composé de deux domaines  $\beta_1$  et  $\beta_2$ .

La liaison d'un antigène à l'IgE provoque des perturbations de la membrane, une augmentation de la perméabilité. Il s'ensuit une entrée d'ions sodium ou calcium. Ainsi la libération des médiateurs est initiée.

### 1 - 2 - 3 - LES AUTRES CELLULES EFFECTIVES.

#### *a - Le polynucléaire éosinophile.*

Ce type de cellule va libérer des facteurs qui inhiberont les médiateurs anaphylactiques.

#### *b - La plaquette sanguine.*

Son rôle exact n'est pas encore clairement défini. Ces cellules libèrent le PAF, des prostaglandines.

#### *c - Le macrophage.*

Les macrophages synthétisent certains médiateurs (PAF, prostaglandines, leucotriènes).

### 1 - 3 - Les médiateurs.

De très nombreux médiateurs appartenant à diverses classes chimiques sont impliqués dans la réaction allergique immédiate. Plus de 50 ont été décrits à ce jour, mais tous ne sont pas encore identifiés. Ils possèdent diverses activités, parmi lesquelles des fonctions vasodilatatrices et/ou bronchoconstrictives et des fonctions chimiotactiques.

#### 1 - 3 - 1 - LES METABOLITES DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE.

On les divisera en deux classes, selon qu'ils en dérivent par la voie de la cyclo-oxygénase ou la voie de la lipoxycgénase.

Ces substances font partie du groupe des médiateurs néoformés, c'est-à-dire synthétisés au sein de la membrane plasmique.

*a - Les dérivés de la cyclo-oxygénase.*

Ce sont les prostaglandines E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> et les thromboxanes. Notons que les basophiles humains ne génèrent pas de prostaglandines D<sub>2</sub>.

Rappelons que cette voie est inhibée par l'aspirine et l'Indométacine.

Les prostaglandines inhibent la libération des médiateurs de l'allergie. Ce sont de puissants vasodilatateurs et bronchoconstricteurs.

*b - Les dérivés de la lipoxygénase.*

Cette voie qui est inhibée par les anti-inflammatoires stéroïdiens, conduit surtout aux leucotriènes ; parmi ceux-ci, les leucotriènes C et D qui composent le "slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)".

Ce sont de puissants bronchoconstricteurs, ils augmentent la perméabilité vasculaire et la sécrétion des glandes muqueuses. Le leucotriène B<sub>4</sub> induit quant à lui un état inflammatoire, avec infiltration cellulaire, par ses diverses activités (adhésion des leucocytes-chimiotactisme-génération d'ions superoxydes, d'enzymes).

Notons que l'activation de cette voie, directement ou non (inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase par l'Indométacine), augmente la synthèse des leucotriènes, mais aussi de l'histamine.

A part les leucotriènes, d'autres lipides comme le 12 HETE, l'HHT ont une part de responsabilité dans les phénomènes inflammatoires.

### 1 - 3 - 2 - LE PAF ACETHER.

Ce médiateur, actif à très faible dose, est extrêmement puissant. Il est libéré par les polynucléaires neutrophiles, les plaquettes et les macrophages. Cette substance phospholipidique a un pouvoir vasodilatateur et bronchoconstricteur, qui nécessite la présence des plaquettes.

Le PAF acéther provoque une agrégation et une libération du contenu plaquettaire,

en présence de calcium. Cette action n'est pas inhibée par l'aspirine ou l'Indométacine.

La découverte de récepteurs à IgE sur les plaquettes humaines, appelle des questions sur leur rôle dans l'allergie immédiate.

### 1 - 3 - 3 - LES MEDIATEURS GRANULAIRES.

#### *a - L'histamine.*

##### \* METABOLISME.

Cette amine a une longue histoire depuis sa synthèse réalisée en 1907 par Windhaus et Vogt.

Ce fut le premier médiateur connu de l'anaphylaxie.

L'histamine est un constituant normal de tous les tissus chez les mammifères ; elle est surtout abondante dans la peau, les muqueuses, les poumons et le foie.

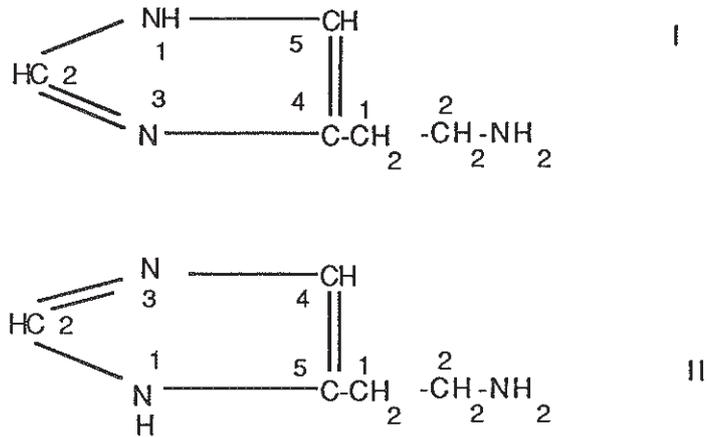
Cette amine de faible poids moléculaire (PM = 111), est le médiateur vasoactif prépondérant et le mieux connu. On la considère comme le médiateur principal des manifestations allergiques, bien que depuis ces dernières années, elle soit détrônée par le PAF, les leucotriènes et les prostaglandines, substances sur lesquelles les connaissances s'amplifient régulièrement.

L'histamine, ou imidazole-4-éthyl amine, peut exister sous deux configurations que nous décrit la figure 6. Signalons qu'il n'y a pas de synthèse anaphylactique de l'histamine. C'est un médiateur préformé, stocké dans les cellules qui la synthétisent (à l'inverse de SRS-A). Ces cellules sont les mastocytes tissulaires et les polynucléaires basophiles circulants. L'histamine est donc sécrétée in situ, par décarboxylation de l'histidine (acide aminé constitutif des protéines cellulaires), grâce à un enzyme spécifique: l'histidine décarboxylase. Cette formation nécessite la présence de vitamine B<sub>6</sub>, comme coenzyme.

Figure 6 :

## Formule de l'histamine.

Les deux configurations (I ou II) sont possibles. (d'après J. L. PARROT . 1979)



On voit ainsi que l'histamine est une diamine, chacun des azotes aminés se trouve, l'un dans le noyau imidazole, l'autre en bout de chaîne ; quant au troisième azote, il a une fonction imine.

L'histamine est ensuite stockée dans des granulations intracellulaires, et sera libérée à la faveur de divers stimuli.

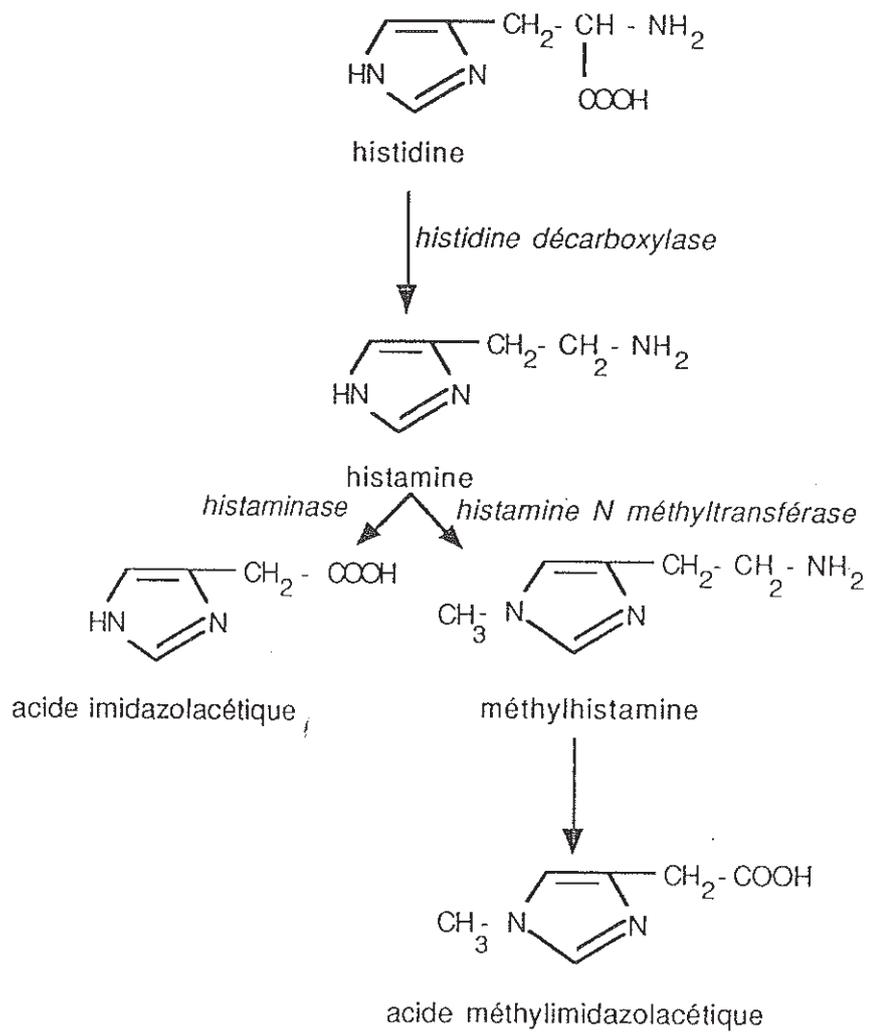
Elle est dégradée par méthylation ou désamination oxydative par l'histaminase (figure 7). La première voie est bloquée par les I.M.A.O, la seconde par l'aspirine.

Dans les conditions normales, le stock d'histamine dans le mastocyte est relativement constant.

Figure 7 :

## Métabolisme de l'histamine.

(d'après C. ADVENIER, D. REGOLI. 1987)



### \* ACTIONS PHARMACOLOGIQUES.

Alors que le métabolisme de l'histamine est à rapprocher de celui des catécholamines, ses actions évoquent davantage celles de l'acétylcholine.

Ce n'est qu'après 1966 que l'on a pu mieux connaître les différentes actions de l'histamine ; avant on comprenait mal que certaines de ses actions ne soient pas antagonisées par les antihistaminiques classiques (anti H<sub>1</sub>). La découverte par Ash et Schild des récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, a permis d'explicitier ses actions.

L'histamine est un médiateur chimique, c'est à dire une substance transmettant un message d'une cellule émettrice à une cellule réceptive, laquelle porte des récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> (on a récemment mis en évidence des récepteurs H<sub>3</sub>, jouant un rôle important au niveau du cerveau ; leur stimulation conduit à une inhibition de la libération d'histamine).

L'amine agit donc par stimulation de deux types de récepteurs, H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, sur différents organes ou fonctions (tableau 1).

Les deux types de récepteurs sont présents dans les vaisseaux artériels et dans le cerveau, tandis que les récepteurs H<sub>1</sub> prévalent au niveau des muscles lisses, et les H<sub>2</sub> dans l'estomac, le coeur et les mastocytes.

L'analyse des effets H<sub>1</sub> ou H<sub>2</sub> repose sur les résultats obtenus avec des agonistes sélectifs pour le récepteur H<sub>1</sub>, [2-méthyl-histamine] ou pour le récepteur H<sub>2</sub>, [4-méthyl-histamine] ou avec des antagonistes.

L'histamine agit sur divers organes, et le tableau 2 résume un certain nombre de ses effets chez l'homme.

**Tableau 1 :**  
**Différents types d'action de l'histamine**  
**(d'après Asch et Schild 1966)**

	RECEPTEURS MIS EN JEU	
	H1	H2
Contraction des muscles lisses		
bronches	+	
intestin	+	
vaisseaux	±	+
Perméabilité vasculaire	+	+
Coeur	±	+
Système nerveux central (SNC)	+	+
secrétion gastrique		+
salivaire	+	
médullo surrénale	+	

**Tableau 2 :**  
**Effets de l'histamine et récepteurs impliqués.**

		Récepteurs	
		H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>
<i>Vaisseaux</i>			
Artères	vasodilatation	+	+
Capillaires	augmentation de la perméabilité des capillaires	+	±
Veines	constriction	+	( + )
<i>Coeur</i>			
Force de contraction	augmentation		+
Fréquence	accélération		+
Conduction	ralentissement	+	
Artères coronaires	vasodilatation	+	+
<i>Muscles lisses</i>			
Trachéobronchique	bronchoconstriction	+	
Intestinal	stimulation de la motilité	+	
<i>Mastocytes, basophiles</i>			
Libération de l'histamine	inhibition		+
<i>Glandes exocrines</i>			
Sécrétion gastrique	stimulation		+
Sécrétion salivaire et d'autres glandes	stimulation	+	
<i>Système nerveux</i>			
Cerveau	stimulation, inhibition	+	+
Nerfs périphériques (terminaisons sensorielles)	démangeaison, douleur	+	

#### \* SYSTEME CARDIO VASCULAIRE.

Au niveau vasculaire local, sous l'effet de l'histamine, il y a dilatation des capillaires veineux et des veinules post capillaires ; de plus l'endothélium bordant les veinules va se détacher irrégulièrement, en créant des petites ouvertures, par lesquelles des protéines, des solutés, des plaquettes sanguines vont pouvoir se répandre dans les tissus périvasculaires.

Cette augmentation de la perméabilité vasculaire, associée à la dilatation des petits vaisseaux, se manifestera par des rougeurs et une inflammation cutanée.

Ainsi, après injection intra-dermique d'histamine, on note l'apparition de la

réaction de Lewis : rougeur locale

érythème

oedème avec exsudation.

Ces modifications s'accompagnent d'une douleur transitoire et d'un prurit ; celui-ci étant lié à l'action de l'histamine, sur les terminaisons nerveuses.

Au niveau vasculaire général, l'histamine provoque une dilatation artériolaire qui entraîne une baisse de tension artérielle.

L'action de l'amine sur le myocarde, se traduit par une accélération du rythme et une augmentation de la force de contraction.

#### \* SYSTEME BRONCHOPULMONAIRE.

L'histamine provoque une contraction des muscles lisses de l'arbre trachéobronchique, qui est à la base de la bronchoconstriction rencontrée dans les syndromes allergiques.

Une action H<sub>2</sub> bronchodilatatrice, d'importance négligeable, a été décrite.

L'histamine est également responsable, avec d'autres médiateurs, d'effets inflammatoires (augmentation de la perméabilité de l'épithélium des voies aériennes et de la perméabilité vasculaire pulmonaire).

#### \* SYSTEME NERVEUX.

Elle agit au niveau périphérique (réduction de la sécrétion des catécholamines) et central où elle exerce des effets complexes (hypothermie, anorexie, antidiurèse). Notons que certaines fibres nerveuses sont capables de libérer de l'histamine ; c'est la notion d'histaminergie due à G. Ungar (1937).

#### \* SECRETIONS.

L'histamine augmente toutes les sécrétions, et surtout les sécrétions gastriques acides et pepsiques par action directe sur les cellules sécrétrices. De plus, elle potentialise l'action de divers stimulants physiologiques (gastrine, acétylcholine). Elle peut ainsi être à l'origine de la formation d'ulcères expérimentaux, et on comprend alors qu'elle soit une substance de choix pour l'étude de la sécrétion gastrique.

#### \* SYSTEME IMMUNITAIRE.

Par un effet anti H<sub>2</sub>, l'histamine diminue sa propre libération, au niveau du mastocyte ou du polynucléaire basophile, en inhibant leur dégranulation. En outre, des récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> ont été mis en évidence sur les lymphocytes : l'histamine réduit la production de lymphokines (MIF) en stimulant la production d'un facteur inhibiteur (HSF ou histamine suppressor factor). L'histamine peut affecter le développement des réponses immunitaires à médiation humorale (in vitro, elle bloque la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps).

D'une façon plus schématique, on peut séparer les effets H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> de l'amine (tableau 3).

L'intérêt thérapeutique de l'histamine est nul. Ses propriétés vasodilatatrices et excito-sécrétoires digestives ne sont pas utilisables ; d'autres produits sont toujours préférables dans ces éventuelles indications. Les seuls services qu'elle rend en clinique sont d'ordre diagnostique.

On peut conclure, en remarquant que l'action de l'histamine sur les récepteurs H<sub>1</sub> est responsable des effets anaphylactiques (augmentation de la perméabilité vasculaire et de la contraction musculaire) ; l'action sur les récepteurs H<sub>2</sub> est une action antagoniste.

**Tableau 3 :**  
**Classification des récepteurs histaminergiques.**

H1	H2
Contraction des muscles lisses bronches intestins estomac	Augmentation de la sécrétion gastrique
Vasodilatation	Effets cardiaques
Augmentation de la perméabilité capillaire	Diminution de la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles
Augmentation des sécrétions -salivaires -lacrymales	

*b - Facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles (ECF.A)*

Ils sont libérés par les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les macrophages.

Ces facteurs sont capables d'attirer et de retenir les éosinophiles, au sein de la réaction allergique. Il faut savoir, que certains dérivés de l'acide arachidonique possèdent également de telles propriétés chimiotactiques pour les éosinophiles. Ceci explique l'éosinophilie rencontrée fréquemment au sein des tissus et dans le sang, lors de réactions allergiques de type immédiat.

Ces facteurs, par leurs enzymes, vont inhiber les principaux médiateurs (Histamine-SRS.A-PAF), et ainsi limitent la réaction inflammatoire.

*c - Facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles (NFC-A)*

Leur mise en évidence a été faite *in vivo* dans le sang lors de test de provocation allergénique, au cours d'urticaire et même dans l'asthme. Leur libération est inhibée *in vivo*, par le Cromoglycate disodique.

*d - Le système kallibréine-kinines.*

Des polypeptides vaso actifs sont libérés dans le sang, à partir de précurseurs inactifs : les kininogènes. Citons les kallibréines, la bradykinine, la plasmine. Certains arguments prouvent l'activation du système de la coagulation au cours des réactions anaphylactiques. Le système des kinines est régulé par des inhibiteurs sériques :

alpha-2 macroglobuline

alpha-1 antitrypsine

inhibiteur de la C<sub>1</sub> estérase.

Il agit sur les vaisseaux et les muscles lisses.

*e - Les enzymes.*

Les granules des cellules cibles contiennent de nombreuses enzymes, dont la trypsine, la peroxydase, la  $\beta$  glucuronidase, la superoxyde dismutase, l'arylsulfatase, entre autres, qui jouent un rôle dans la réaction inflammatoire que l'on observe dans l'allergie immédiate.

*f - Les protéines granulaires de l'éosinophile.*

Diverses substances auraient un rôle dans la régulation des phénomènes inflammatoires de l'allergie immédiate.

Ainsi par exemple, une protéine dénommée MBP ("Major Basic Protein") est plus élevée lors d'expectoration chez l'asthmatique, et diminue sous traitement. Cette protéine est toxique pour la muqueuse bronchique, et provoque des lésions.

#### 1 - 3 - 4 - LA SEROTONINE.

Celle-ci est synthétisée par les plaquettes. Le PAF peut engendrer sa libération. C'est un médiateur dit secondaire, car il n'est pas d'origine mastocytaire.

#### 1 - 3 - 5 - L'HEPARINE.

C'est un anticoagulant de type anti-thrombine. Elle représente jusqu'à 30% du poids sec des granules mastocytaires.

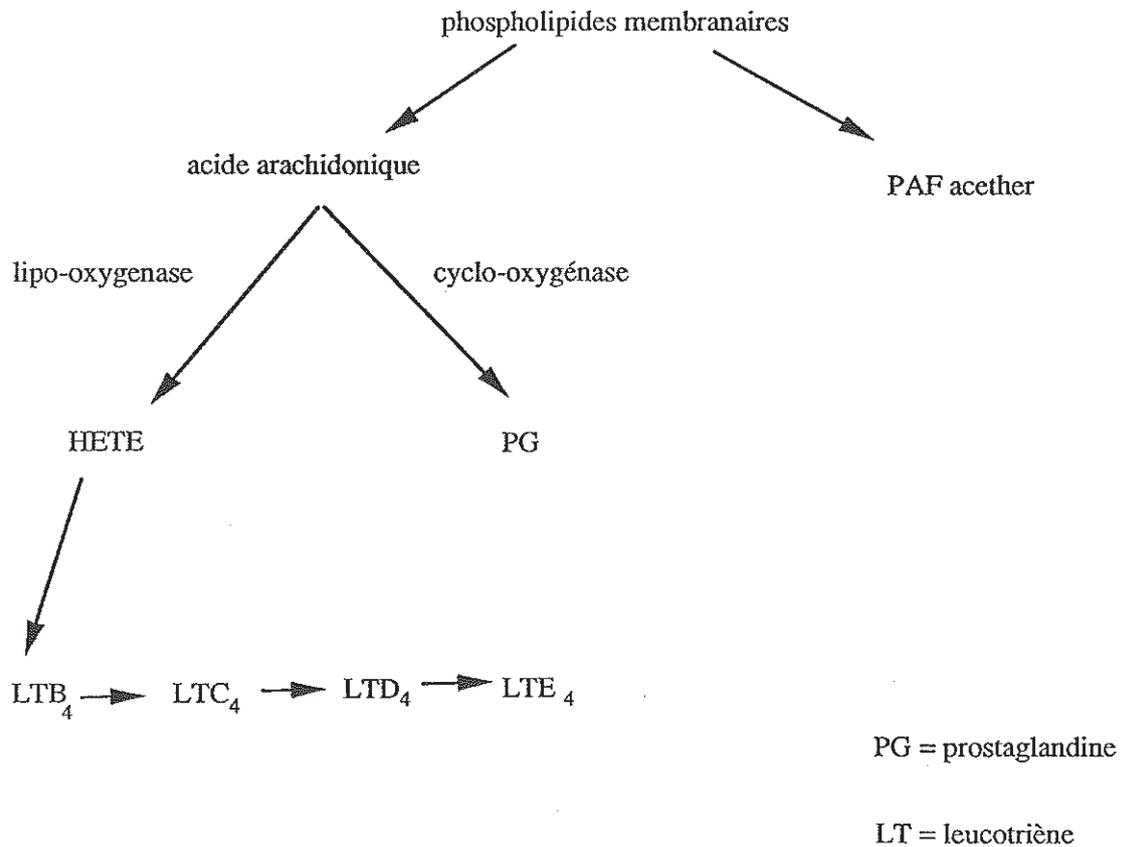
#### 1 - 3 - 6 - LES CYTOKINES.

Elles sont sécrétées par divers types cellulaires, et leurs activités biologiques sont nombreuses. Leur importance est encore mal élucidée. Certaines jouent un rôle dans la régulation de la synthèse des IgE ; d'autres sont impliquées dans la différenciation mastocytaire.

On voit donc que ces médiateurs libérés lors de l'activation des cellules cibles sont de deux types :

- médiateurs primaires, c'est-à-dire préformés dans les granules et immédiatement libérés au cours de la dégranulation.
- médiateurs secondaires qui sont synthétisés au moment de la dégranulation, à partir des phospholipides de la membrane plasmique (figure 8).

Figure 8 :  
Les médiateurs chimiques formés secondairement.



On peut remarquer la complexité de ce phénomène dit d'allergie immédiate, qui fait intervenir de nombreuses cellules, et de très nombreux médiateurs. (tableau 4)

On comprend ainsi, que ce mécanisme puisse aboutir à un phénomène inflammatoire de longue durée.

La complexité de ce processus, nous fait entrevoir les difficultés auxquelles les allergologues seront confrontés pour traiter ces pathologies.

Tableau 4:

Les principaux médiateurs chimiques de l'hypersensibilité immédiate.

Médiateurs	état dans les tissus	Type	activité biologique
Histamine	préformé et stocké	granulaire	bronchoconstriction vasodilatation stimulation des récepteurs à l'irritation
Héparine	préformé	granulaire	anticoagulant
Sérotonine	préformé et stocké	granulaire	bronchoconstriction vasodilatation stimulation des récepteurs à l'irritation
Facteur chimiotactique pour les éosinophiles = ECF.A	préformé et stocké	granulaire	attire puis inactive les éosinophiles
Facteur chimiotactique pour les neutrophiles = NFC.A	préformé et stocké	granulaire	attire puis inactive les neutrophiles
Facteur activateur des plaquettes = PAF	formé secondairement	membranaire	agrégation et dégranulation des plaquettes
Kinines	formé secondairement	granulaire	bronchoconstriction vasodilatation interaction avec la coagulation
Prostaglandines Thromboxanes	formés secondairement	membranaire	activité inflammatoire et vasomotrice
Leucotriènes	formés secondairement	membranaire	SRS.A = bronchoconstriction augmentation de la perméabilité vasculaire
Major Basic Protein = MBP	éosinophile	granulaire	agent cytotoxique puissant

### 1 - 4 - La libération des médiateurs.

Les différents médiateurs sont libérés par la dégranulation des mastocytes, et des polynucléaires basophiles.

Ce phénomène est sous la dépendance de divers stimuli, et il faut savoir que les mécanismes immunologiques ne sont pas prépondérants. Ainsi les urticaires sont trop souvent qualifiés d'urticaires allergiques.

C'est pourquoi, avant d'affirmer que l'origine est bien allergique, il faut s'entourer de beaucoup de précautions, et rechercher des preuves immunologiques avant de conclure.

#### 1 - 4 - 1 - MECANISME DE LA LIBERATION.

Comme on l'a dit précédemment, l'introduction de l'allergène dans l'organisme, va induire la formation d'anticorps spécifiques de la classe des immunoglobulines E, ou réagines.

La réaction d'hypersensibilité immédiate, est due à un conflit immunologique entre l'IgE et l'allergène.

Elle se déroule en deux étapes :

#### Première étape.

Chez le patient atopique, la première introduction de l'allergène dans l'organisme va induire la synthèse des IgE, et leur fixation sur les cellules cibles. (Les basophiles et les mastocytes possèdent 30 000 à 80 000 récepteurs à IgE à leur surface. Les IgE sont en relation avec le système enzymatique intracellulaire, car ces récepteurs font partie d'un

complexe protéique lipidique présent sur toute la surface de la membrane cellulaire).  
C'est la sensibilisation ; il n'y a pas encore de phénomènes pathologiques.

Des études réalisées en microscopie électronique, à l'aide d'anticorps anti IgE marqués, ont montré avec certitude, que les IgE se fixent au niveau des cellules cibles, à la manière d'épingles sur une pelote. Le fragment Fc de l'immunoglobuline constitue le site de fixation. Les ponts disulfures qui relient les chaînes lourdes, sont nécessaires pour que la fixation se réalise.

L'affinité des IgE pour le basophile dépend du pH, et de la concentration en IgE sérique. Les cellules des sujets atopiques semblent se comporter comme celles des sujets normaux.

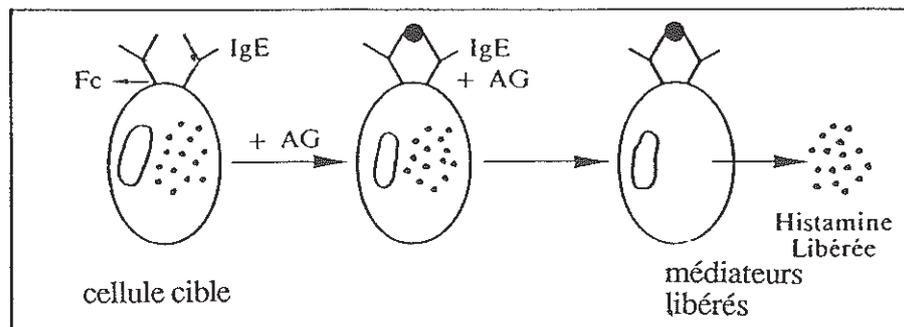
#### Deuxième étape.

Lors de contacts ultérieurs avec l'allergène, la réaction allergique va apparaître. La molécule antigénique se couple aux IgE fixées, et réalise un pontage.

Ce phénomène est le signal déclenchant, aboutissant à la dégranulation explosive des cellules cibles (figure 9).

**Figure 9 :**

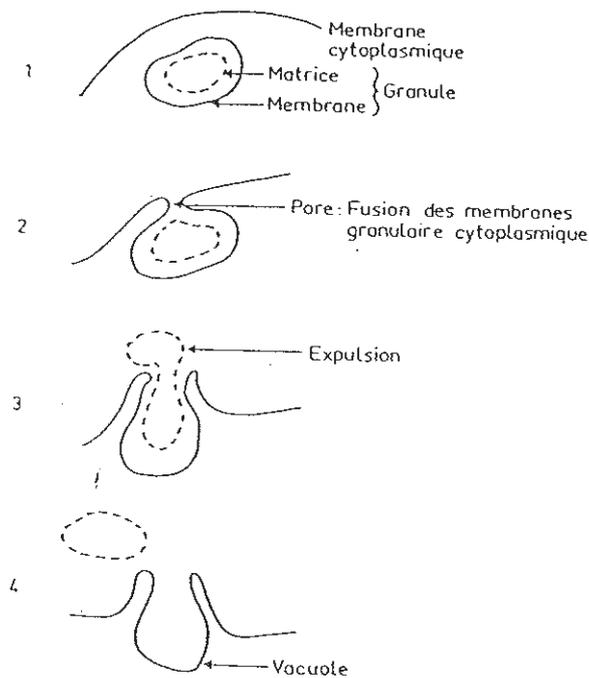
**Libération des médiateurs dans le mécanisme allergique de type I (d'après P. Amblard. J. L. Reymond. 1984)**



Il n'y a pas d'intervention du complément dans ce processus.

Du point de vue morphologique, on peut voir en microscopie électronique, un déplacement des granules vers la zone membranaire sollicitée, avec fusion progressive des membranes granulaires et cellulaires. Puis on voit une extrusion des granules dans le milieu extérieur. (figure 10)

Figure 10 :  
Les étapes de l'expulsion du granule.  
(d'après Uvnas).



1) Margination du granule ; 2) accollement des membranes ; formation d'une communication externe : le pore ; 3) expulsion du granule ; 4) vacuole résiduelle.

Ce procédé laisse une cellule vivante ; c'est un phénomène actif, nécessitant de l'énergie apportée par le métabolisme anaérobie.

Les différents médiateurs libérés produiront les manifestations tissulaires de l'allergie, des réactions d'hypersensibilité et de l'inflammation. Cette réaction peut avoir deux caractères : généralisée (le choc anaphylactique) ou localisée (asthme, urticaire...)

#### 1 - 4 - 2 - ACTIVATION MEMBRANAIRE.

Les IgE reliés entre eux par l'antigène, provoquent une stimulation membranaire qui est responsable de la formation d'une estérase calcium dépendante à partir d'une proestérase.

L'estérase va activer une prophospholipase A en phospholipase A. Celle-ci peut inhiber l'adényl cyclase ; la phospholipase modifie la structure de la membrane qui devient plus adhérente, et de plus, elle participe à la synthèse de l'acide arachidonique et ses dérivés (prostaglandines, leucotriènes) qui sont les médiateurs néoformés.

L'adényl-cyclase, système enzymatique complexe, agit sur l'ATP pour aboutir à l'AMP cyclique.

Par un mécanisme voisin, il y a stimulation d'une guanyl-cyclase membranaire qui intervient dans le métabolisme du GMP cyclique.

#### 1 - 4 - 3 - PHENOMENES BIOCHIMIQUES INTRACYTOPLASMIQUES.

La régulation cellulaire de la dégranulation appartient aux ribonucléotides cycliques :

- Adényl-mono-phosphate : AMP cyclique (figure 11)
- Guanyl-mono-phosphate : GMP cyclique

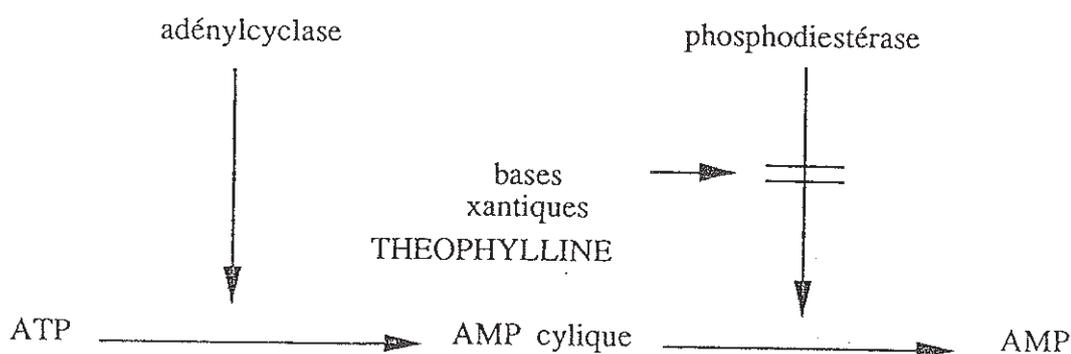
et au calcium ionisé.

Toute substance qui diminue le taux cellulaire d'AMP cyclique, ou qui augmente le taux de GMP cyclique, active la libération d'histamine.

A l'inverse, la diminution du GMP cyclique ou l'augmentation de l'AMP cyclique vont l'inhiber. Ceci permet de comprendre le rôle thérapeutique d'un certain nombre de médicaments. (tableau 5)

**\* Figure 11 :**

**Métabolisme de l'AMP cyclique.**



**Tableau 5 :**

**Médicaments modifiant la libération de l'histamine**

<i>Médicaments</i>	<i>Effets sur le nucléotide cyclique</i>	<i>Effets sur la libération d'histamine</i>
<i>Médicaments interférant avec les récepteurs de l'adénylcyclase</i>		
Bêta-sympathomimétiques	AMPC +	-
Prostaglandines E1 E2	AMPC +	-
Histamine	AMPC +	-
Alpha-adrénergiques	AMPC -	+
<i>Médicaments interférant avec les récepteurs de la guanylate cyclase :</i>		
A. choline	GMPC + AMPC -	+
<i>Médicaments bloquant la phosphodiesterase :</i>		
Théophylline	AMPC +	-

Les  $\beta$  sympathomimétiques activent l'adényl-cyclase, donc augmentent le taux d'AMP cyclique, et ainsi diminuent le taux d'histamine. Ils auront de ce fait une action favorable dans le traitement de l'allergie. Il en est de même pour les xanthines, mais par un mécanisme différent. (figure 11).

A l'inverse bêta bloquants et alpha sympathomimétiques auront un rôle nocif vis à vis des phénomènes allergiques, en augmentant le taux d'AMP cyclique.

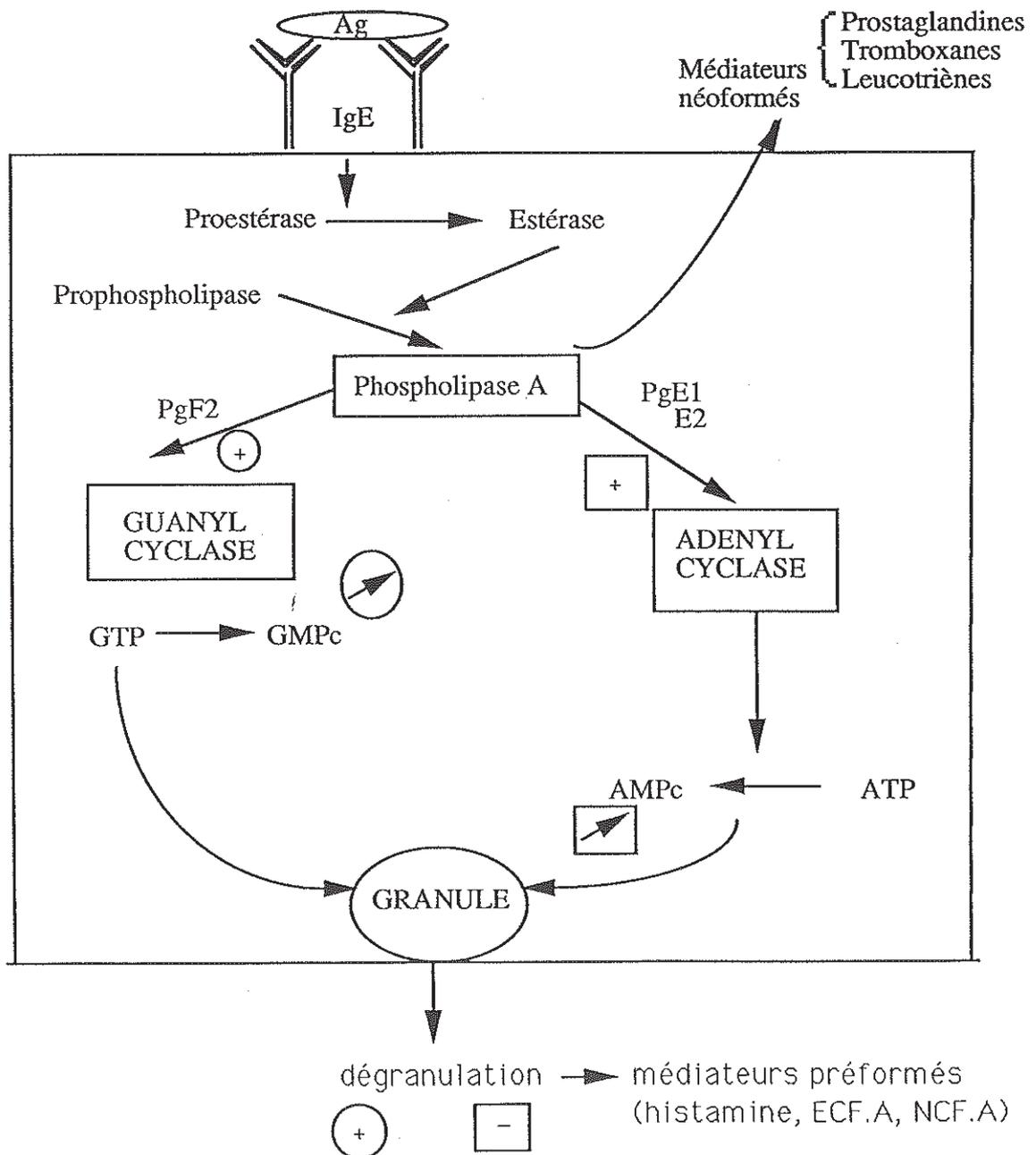
Il faut également tenir compte du rôle important du calcium dans cette libération. Son entrée et sa sortie sont des phénomènes actifs, en relation avec une ATPase (cf le Cromoglycate de Na).

#### 1 - 4 - 4 - ROLE DES MICROTUBULES ET DES MICROFILAMENTS INTRACYTOPLASMIQUES.

Le système des microtubules facilite la migration cytoplasmique des granulations, en les guidant vers la membrane périphérique ; les microfilaments en se contractant sous l'action du calcium, participent aussi à ce déplacement.

Ainsi, la dégranulation est l'aboutissement d'une véritable cascade d'interactions, qui débute dès le pontage des IgE par l'antigène. Le tout est régulé par un système biologique complexe dominé par le métabolisme de l'AMP cyclique. (figure 12)

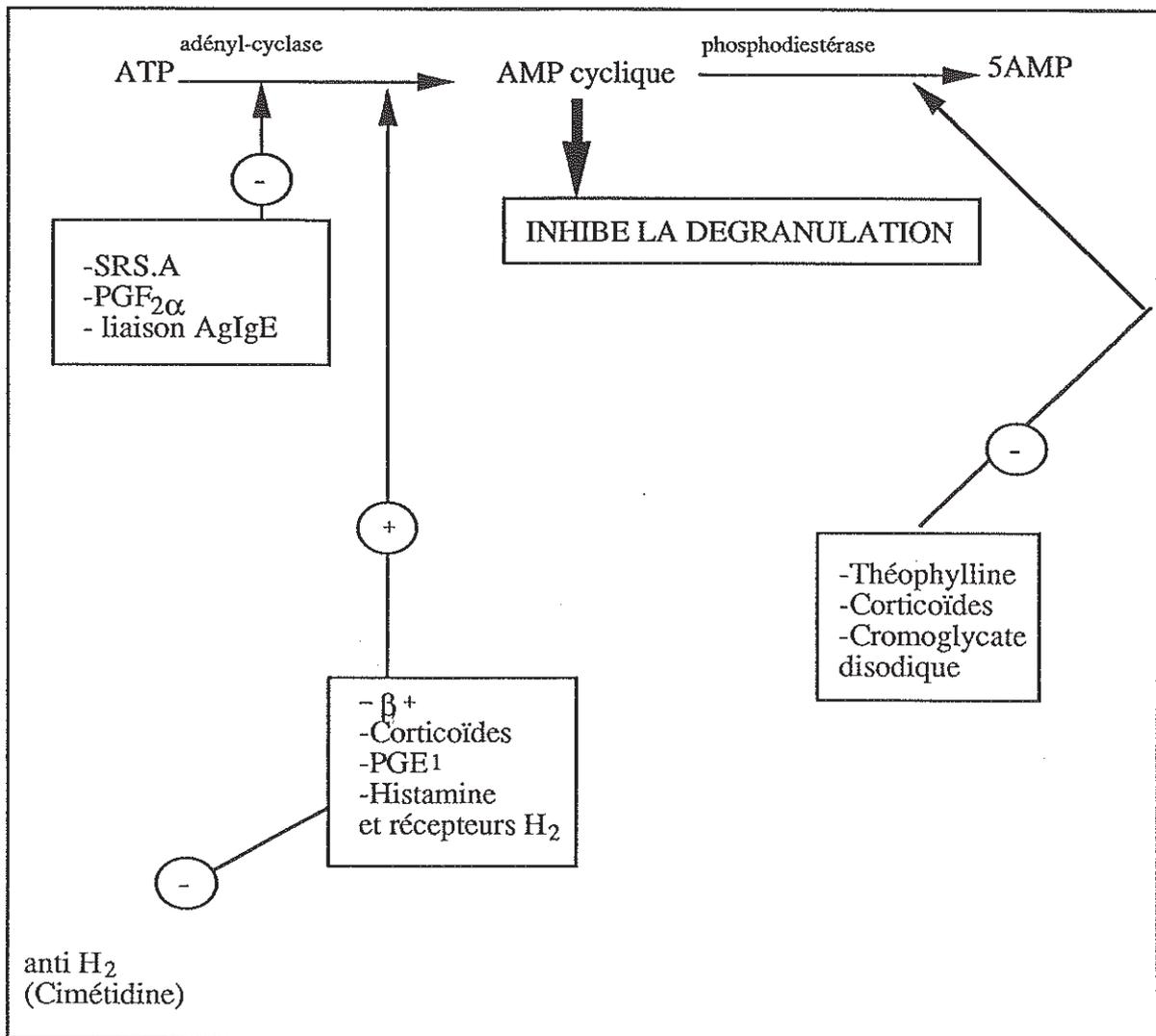
Figure 12 :  
Schéma de la stimulation membranaire et cytoplasmique intervenant dans l'histamine libération de type allergique réagique. (d'après M. K. Bach)



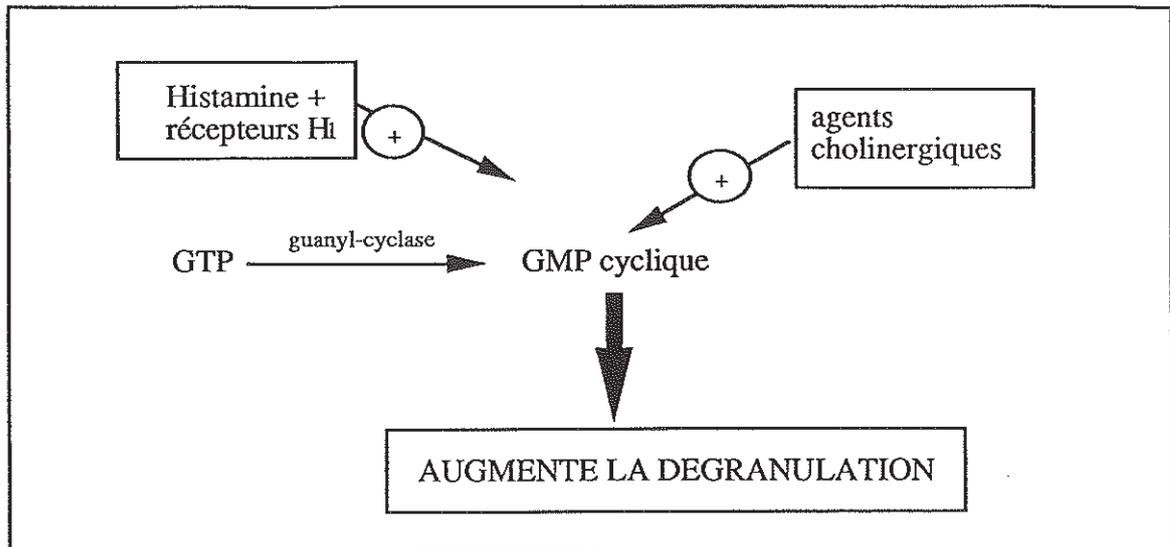
1 - 4 - 5 - MODULATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES.

Figure 13 :

Facteurs agissant par l'intermédiaire de l'AMPc.



**Figure 14 :**  
**Facteurs agissant par l'intermédiaire du GMPc.**



On peut remarquer sur la figure 13, que l'histamine elle-même, par l'intermédiaire des récepteurs H<sub>2</sub>, exerce une rétro action négative sur sa libération, par l'intermédiaire d'une hausse du taux d'AMP cyclique. Cette action peut être supprimée par un anti H<sub>2</sub>.

Chabrin et coll. montrent en 1974, que le SRS.A peut renforcer la libération d'histamine.

La PGE1 inhibe la libération d'histamine à partir des leucocytes, parallèlement à une augmentation de l'AMP cyclique dans ces cellules. (figure 13)

Les actions muscariniques, en augmentant les concentrations du GMP cyclique, favoriseront la libération des médiateurs. (figure 14)

Dans les conditions normales, ces deux actions se font équilibre, mais sous l'influence de la réaction Ag-Ac, les actions qui favorisent la libération des médiateurs l'emportent.

Nous venons d'étudier le cas de l'allergie réaginique médiée par les IgE. Elle représente le modèle le plus classique, le plus fréquemment rencontré et le mieux étudié. Mais d'autres possibilités, qu'il ne faut pas sous estimer, peuvent aboutir à une histamino-libération.

## 2 - L'ALLERGIE SEMI RETARDEE.

Chaque fois qu'un anticorps rencontre son antigène, il se forme des complexes immuns. Ceux-ci sont généralement éliminés par les cellules du système réticulo histiocytaire, mais leur formation entraîne parfois une réaction d'hypersensibilité. Son modèle en est la maladie sérique.

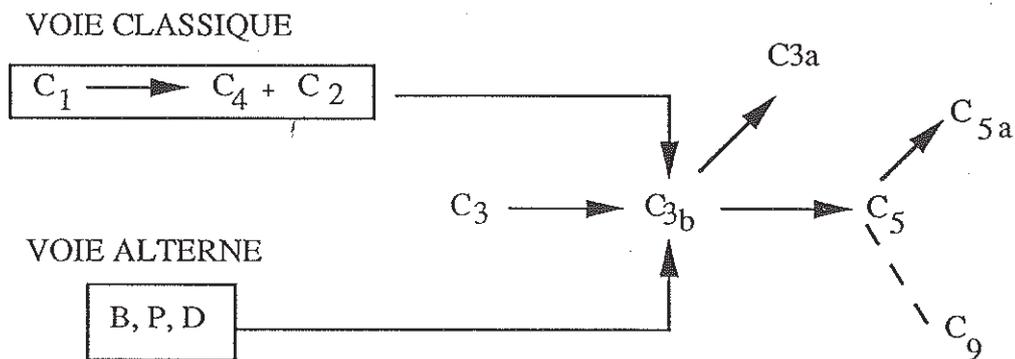
Les immuns complexes peuvent se lier au complément, entraînant son activation.

Le système du complément est un médiateur immun non spécifique, qui favorise la reconnaissance et l'élimination de structures étrangères à l'organisme. Il est constitué d'une vingtaine de protéines sanguines qui interagissent en cascade.

Pour agir, le système du complément doit être activé. Cette activation peut se faire selon deux voies : la voie classique et la voie alterne. (figure 15)

Figure 15 :

Le système du complément.



\* La voie directe ( $C_1$ .  $C_4$ .  $C_2$ .  $C_3$ .  $C_5$ )

Dans ce cas, le complément peut être activé par des IgG ou des IgM. L'intervention des IgE paraît plus problématique.

\* La voie alterne (action au niveau B, P, D, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

Cette activation se fait par des IgA, des endotoxines bactériennes, le venin de cobra...

Que ce soit par l'une ou l'autre voie, l'activation du complément va aboutir à la libération de deux protéines : les anaphylatoxines C<sub>3a</sub> et C<sub>5a</sub>. Celles-ci peuvent se fixer à la surface des basophiles et des mastocytes et entraîner leur dégranulation.

Notons qu'une absence d'un des inhibiteurs, par exemple celui de la C<sub>1</sub> estérase, le C<sub>1</sub> INH, provoque une activation permanente du système du complément et donc une production d'anaphylatoxine importante (c'est l'œdème angioneurotique héréditaire).

### **3 - L'ALLERGIE RETARDEE.**

On ne peut expliquer par un mécanisme unique, tous les phénomènes d'hypersensibilité apparaissant de façon retardée, après l'application de l'antigène.

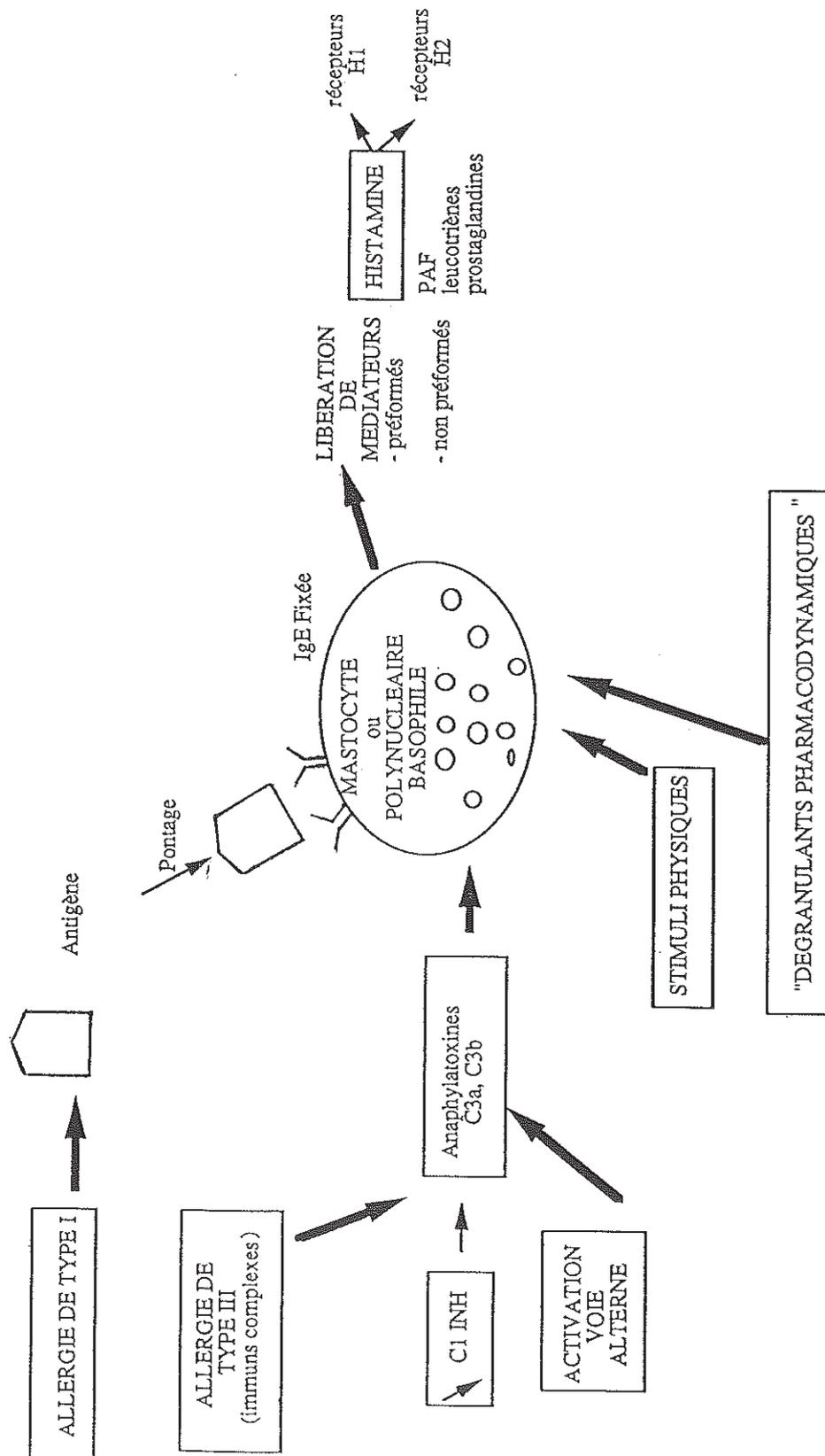
On a pu évoquer le rôle du NFC.A dans les réactions tardives, car on retrouve ce médiateur à des taux élevés au cours de la réaction tardive bronchique.

Nous venons de décrire les grands types d'histamino-libérations de type allergique, en ayant particulièrement insisté sur l'allergie immédiate. Mais il faut noter qu'il existe également des histamino libérations non spécifiques, non immuno allergiques. Celles-ci poseront, comme on l'a déjà évoqué, le problème de diagnostic différentiel.

Nous noterons simplement le rôle des agents physiques (pH, température...), du stress, des radiations ionisantes, des traumatismes, de diverses substances chimiques (substances médicamenteuses, toxines et venins..). Ce sont des dégranulants dits "pharmacodynamiques".

Figure 16 :  
Agents dégranulants les mastocytes et les basophiles.

(d'après M. Jean Mouguin. 1986)



**DEUXIEME PARTIE :  
LES ANTI HISTAMINIQUES H<sub>1</sub>**

## I - CLASSIFICATION CHIMIQUE DES ANTI H<sub>1</sub>.

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> sont des composés synthétiques, de poids moléculaire compris entre 250 et 500.

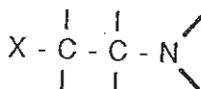
Il existe actuellement sur le marché, de très nombreuses spécialités à base d'anti H<sub>1</sub>, seuls ou associés à divers principes actifs. Notre étude se limitera aux spécialités ne contenant que des anti H<sub>1</sub>. On les classe selon leur structure chimique, mais cette classification n'a pas d'intérêt pratique.

Tous les dérivés antihistaminiques H<sub>1</sub> ont en commun le chaînon  $\begin{array}{c} | \quad | \\ -\text{C}-\text{C}-\text{N} \\ | \quad | \end{array}$ .

Leur formule générale est la suivante (figure 17) :

\* Figure 17 :

Formule générale des anti H<sub>1</sub>.



X peut être un atome d'oxygène (O), de carbone (C) ou d'azote (N).

Les caractères pharmacocinétiques et métaboliques de ces médicaments ne sont pas toujours très bien connus, et ceci en raison de leur ancienneté, de leur grand nombre, et de leur relativement bonne tolérance.

Nous tâcherons cependant de décrire les principaux caractères pharmacocinétiques de chaque molécule, au long de cette étude. S'il existe des différences, notamment en ce qui concerne la rapidité de leur dégradation, leur métabolisme obéit à quelques règles générales :

- Ils sont résorbés assez rapidement dans le tube digestif, ce qui permet leur prescription par voie buccale.

- Tous se concentrent rapidement dans les tissus.
- En général, les métabolisations hépatiques sont importantes. Leur communauté de structure, fait qu'un certain nombre de composés subissent le même processus d'inactivation.

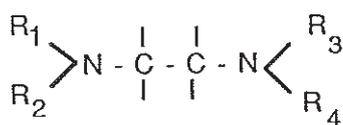
Exemples :

- \* Déméthylation sur l'azote, suivie d'oxydation.
- \* Hydroxylation d'un cycle en para ou méta, qui prélude à la glucorono-conjugaison.
- L'excrétion s'opère par voie rénale.
- Notons enfin, avant d'aborder la classification chimique, que certains ont une durée d'action prolongée due à la forme galénique (exemples : APHILAN R\* ; POLARAMINE REPETABS\*).

## 1 - LES DERIVES DE L'ETHYLENE DIAMINE.

\* Figure 18 :

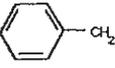
Structure générale.



Ce groupe, qui ne contient qu'une seule spécialité en France, est le plus ancien et le mieux connu. C'est à ce groupe qu'appartenait le Phenbenzamine : ANTERGAN\*, qui a été le premier composé utilisé en clinique, mais aujourd'hui abandonné, au profit de produits plus efficaces et mieux tolérés.

Si la somnolence est un effet secondaire assez rare dans ce groupe, les effets digestifs sont en revanche assez communs.

Tableau 6.

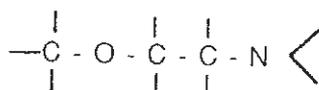
DCI	R1	R2	$\begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{N} \\ \text{R}_4 \end{matrix}$	spécialité	forme galénique et posologies
Histapyrodine				DOMISTAN*	comprimés à 25mg A=50 à 150 mg/j E=25 à 75 mg/j

Cette molécule se caractérise par une action immédiate, mais prolongée pendant 12 à 24 heures.

## 2 - LES DERIVES DE L'ETHANOLAMINE.

\* Figure 19 :

Structure générale.



\* Figure 20.

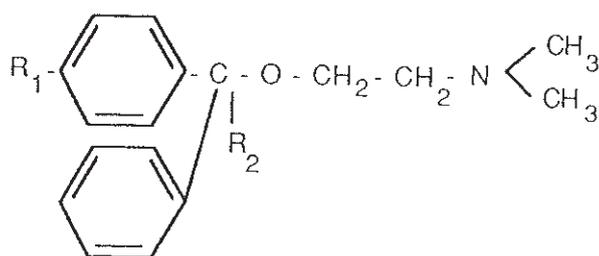


Tableau 7.

DCI	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Spécialités	Formes galéniques et posologies.
Chlorphénoxamine	Cl	CH <sub>3</sub>	SYSTRAL*	comprimés à 20 mg sirop à 5 mg par c.à c. A = 20 à 80 mg/j E = 1 à 1,5 mg/kg/j N = 1 à 1,5 mg/kg/j
Diphénhydramine	H	H	ALLERGA*	comprimés à 6 mg crème à 3% A = 12 à 18 mg/j E = 12 mg/j N = 6 à 9 mg/j

\* Figure 21.

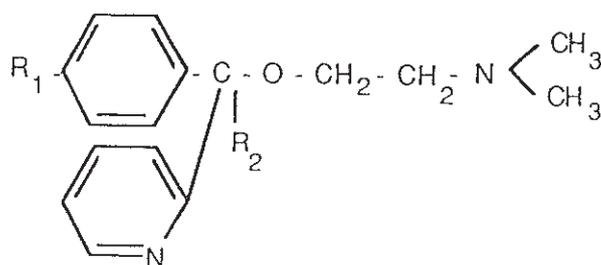


Tableau 8.

DCI	R1	R2	Spécialités	Formes galéniques et posologies.
Carbinoxamine	Cl	H	ALLERGEFON*	comprimés à 2 mg A = 6 à 12 mg/j E = 2 à 6 mg/j
Doxylamine	H	CH <sub>3</sub>	MEREPRINE*	sirop = 6,25 mg/c.à c. A = 12,5 à 50 mg/j E = 12,5 à 37,5 mg/j N = 6,25 à 12,5 mg/j

La Carbinoxamine a une action assez immédiate ; la protection se manifeste dans les 10 à 15 minutes qui suivent l'administration du comprimé. Sa durée d'action est de 3 à 4 heures.

La Doxylamine se caractérise par une demi-vie d'élimination de l'ordre de 10 heures. Cette molécule est largement biotransformée et éliminée par voie rénale.

\* Figure 22.

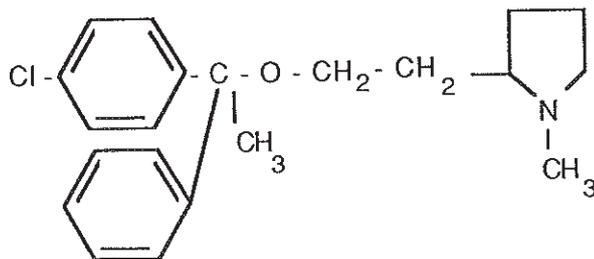


Tableau 9.

DCI	Spécialité	Forme galénique et posologie
Clémastine	TAVEGYL*	gélules à 1 mg A = 2 à 3 mg/jour

L'absorption de ce produit est relativement lente, (temps d'obtention du maximum voisin de 4 heures) mais complète (98-100%).

Les taux plasmatiques sont faibles et traduisent une forte affinité tissulaire.

Le métabolisme est intense.

L'élimination s'effectue en deux phases, l'une rapide ( $T_{1/2} = 3,4 \pm 1/4$  h), l'autre plus lente ( $T_{1/2} = 55 \pm 26$  h). L'élimination se fait en partie par voie rénale (57%) et en partie par voie biliaire (18%).

Après administration de 2 mg trois fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 8 à 9 jours.

Remarque : nous venons d'apprendre récemment, que les laboratoires Sandoz décident l'arrêt de commercialisation de cette spécialité.

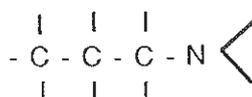
Tous les dérivés de ce groupe ont un effet anti H1 puissant, et possèdent une activité antimuscarinique. Ils ont tendance à provoquer une sédation, et la Carbinoxamine est la moins sédative.

Ils provoquent peu d'effets secondaires digestifs.

### 3 - LES DERIVES DES PROPYLAMINES.

\* Figure 23 :

Structure générale.



\* Figure 24.

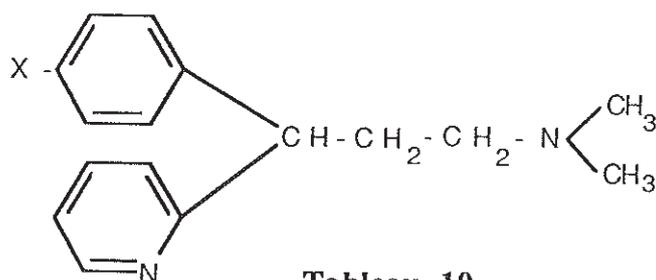


Tableau 10.

DCI	X	Spécialités	Formes galéniques.Posologies
Bromphéniramine	Br	DIMEGAN*  DIMEGAN CHRONULE*	comprimés à 4 mg sirop 2 mg par c.à c. A = 8 à 24 mg/j E = 4 à 12 mg/j N = 2 à 6 mg/j ampoules injectables à 10 mg A = 3 à 30 mg/j E>3 ans = 3 à 20 mg/j gélules à 12 mg A = 12 mg 2 fois /j
Dexchlorphéniramine	Cl	POLARAMINE*  POLARAMINE REPETABS*	comprimés à 2 mg sirop à 0,5 mg/c. à c. A = 6 à 8 mg/j E = 2 à 4 mg/j N = 0,5 à 1 mg/j ampoules injectables à 5 mg A = 5 à 10 mg/j E>3 ans = 5 à 10 mg/j comprimés à 6 mg A = 6 mg 2 fois/j

La Bromphéniramine a une durée d'action de 4 à 6 heures.

Les chronules représentent une forme galénique originale, permettant d'augmenter la durée d'action du principe actif. Ainsi, une gélule contient plusieurs centaines de chronules ; ceux-ci vont se répandre dans le tube digestif, en laissant filtrer le principe actif par un processus complexe d'endoexosmose. Cette diffusion permet d'assurer une imprégnation constante de l'organisme, par le médicament : 10 à 12 heures.

La Chlorphéniramine, présente des effets d'apparition rapide, et sa durée d'action est longue.

Sa demi-vie chez l'adulte est de l'ordre de 20 heures. Elle augmente en cas d'insuffisance rénale, et chez l'enfant. Cette molécule est liée à 70% aux protéines plasmatiques.

L'élimination se fait par voie urinaire. La diversité des formes galéniques de cette spécialité (comprimés, sirop, repetabs, ampoules injectables) permet une large utilisation et des applications diverses. En effet, en cas de survenue de début de choc anaphylactique au cours d'une désensibilisation, l'allergologue pourra avoir recours à la forme injectable de la POLARAMINE\*.

\* Figure 25.

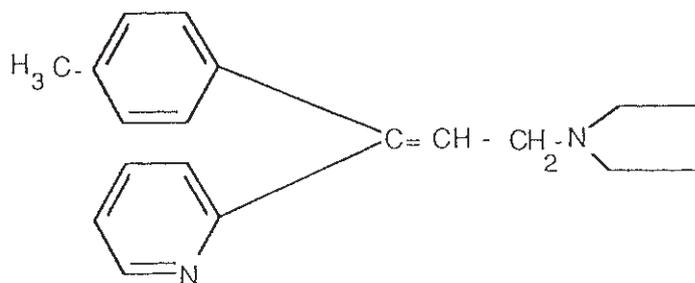


Tableau 11.

DCI	Spécialités	Formes galéniques et posologies
Tripolidine	ACTILIDON*	comprimés à 2,5 mg sirop 1,4 mg par c.à c. A = 5 à 15 mg/j E = 1,4 à 5 mg/j N = 0,7 à 2,1 mg/j
	PROACTIDILON*	comprimés à 10 mg A = 10 à 20 mg/j E > 10 ans = 10 mg/j

L'ACTILIDON\* administré par voie orale, agit en moins d'une heure. Son activité est maximale en 3 heures et se prolonge environ 8 à 12 heures.

Le PROACTIDILON\* quand à lui, présente une action prolongée, par libération progressive du principe actif contenu dans les 3 couches du comprimé :

- La couche externe contient 2 mg de principe actif. L'action se fait sentir 10 minutes après la prise et dure 4 à 6 heures.

- La couche intermédiaire en contient 5,5 mg. L'effet dû à cette couche commence peu après le délitement de la première et dure 11 à 12 heures.

- Enfin, la couche interne, qui contient 2,5 mg de chlorhydrate de Tripolidine, donne un effet au bout de 11 heures, qui durera 5 heures.

Ainsi l'effet retard se prolonge à peu près 24 heures.

Les molécules de ce groupe chimique d'anti histaminiques H<sub>1</sub>, sont efficaces à doses relativement faibles. Leurs effets sur le système nerveux central se manifestent sous une forme de stimulation, bien que certains malades présentent plus une somnolence.

## 4 - LES DERIVES DES PHENOTHIAZINES.

## 4 - 1 - LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE ET DE L'ETHYLENE DIAMINE.

\* Figure 26.

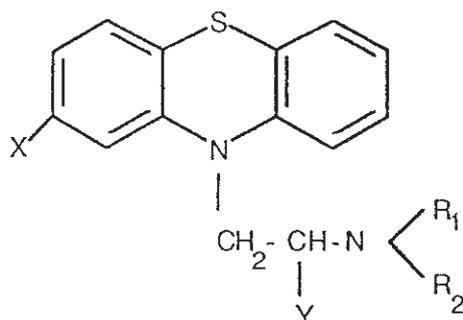


Tableau 12.

DCI	X	Y	$\cdot N \begin{cases} R_1 \\ R_2 \end{cases}$	spécialités	formes galéniques et posologies
Prométhazine	H	CH <sub>3</sub>	$\cdot N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases}$	PHENERGAN*	comprimés à 25mg sirop à 5 mg/c.à.c. A=10 à 150 mg/j E=10 à 50 mg/j N = 2,5 à 15 mg/j ampoules injectables à 50 mg A = 50 à 100 mg/j crème à 2%
Dimétotiazine	$\cdot SO_2 N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases}$	CH <sub>3</sub>	$\cdot N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases}$	MIGRISTENE*	gélules à 20 mg A = 20 à 40 mg/j E = 1 mg/kg/j
Isothypendyl	H et 	CH <sub>3</sub>	$\cdot N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases}$	ANDANTOL*  ANDANTOL* RETARD	comprimés à 4 mg A = 12 à 24 mg/j E = 2 à 12 mg/j comprimés à 12 mg A = 12 mg 3 fois /j

Après administration orale, le pic de concentration maximum de la Prométhazine s'établit au bout de deux à trois heures ; la molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques (plus de 90%). Sa demi-vie est de l'ordre de 7 heures après administration orale. Elle passe la barrière hématoencéphalique et la barrière placentaire. La Prométhazine est éliminée par voie urinaire.

Cette molécule présente des effets sédatifs importants. On évite de la prescrire chez les nourrissons, chez qui sa prise constitue un hypothétique facteur de risque dans la survenue de mort subite.

## 4 - 2 - LES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE ET DE L'AMINO PROPANE.

Figure 27.

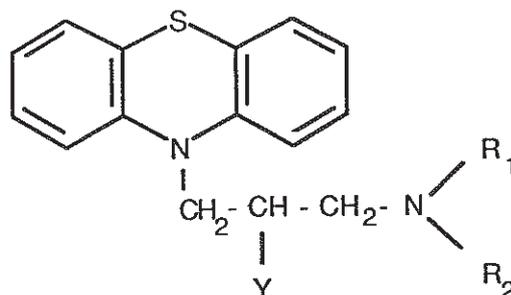
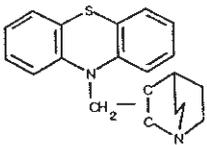


Tableau 13.

DCI	Y	$\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$	Spécialités	Formes galéniques et posologies.
Alimémazine	CH <sub>3</sub>	$\begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ CH_3 \end{matrix}$	THERALENE*	comprimés à 5 mg sirop à 2,5 mg/c à c gouttes à 1 mg/goutte A = 5 à 40 mg/j E = 0,5 à 1 mg/kg/j N = 0,5 à 1 mg/kg/j ampoules injectables à 25 mg A = 25 à 100 mg/j
Oxoméazine	CH <sub>3</sub> et 	$\begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ CH_3 \end{matrix}$	DOXERGAN*	comprimés à 10mg sirop à 5 mg/c. à c. A = 10 à 40 mg/j E = 5 à 20 mg/j N = 2,5 à 10 mg/j
Méquitazine			PRIMALAN*	comprimés à 5 mg A = 10 mg/j E = 2,5 mg/10 kg/j sirop à 1,25 mg/mes. E. N. = 1,25 mg/5kg/j

Après absorption orale d'Alimémazine, les taux sanguins sont maximum au bout de trois heures. L'élimination urinaire atteint 70% au bout de 48 heures. Sa demi-vie sérique est de 8 heures.

En revanche le sort de l'Oxoméazine dans l'organisme est inconnu.

La Méquitazine est rapidement absorbée. Le taux plasmatique maximal est atteint en 4 à 6 heures après prise orale. Sa demi-vie d'élimination est supérieure à 12 heures, ce qui permet la posologie de deux prises par 24 heures. Cette molécule présente une très forte diffusion vers les milieux extravasculaires. L'excrétion de la Méquitazine et de ses métabolites se fait essentiellement par voie biliaire. L'excrétion urinaire, sous forme inchangée est très faible. Des études autoradiographiques, ont montré l'absence de fixation de la Méquitazine sur les récepteurs H<sub>1</sub> cérébraux.

Notons que tous ces dérivés de la phénothiazine ont une activité anticholinergique importante, ainsi qu'un effet sédatif d'ailleurs souvent exploité (mis à part la Méquitazine).

La Prométhazine, est de plus utilisée pour ses vertues antiémétiques.

## 5 - LES DERIVES A CHAINE INTERMEDIAIRE CYCLIQUE.

\* Figure 28.

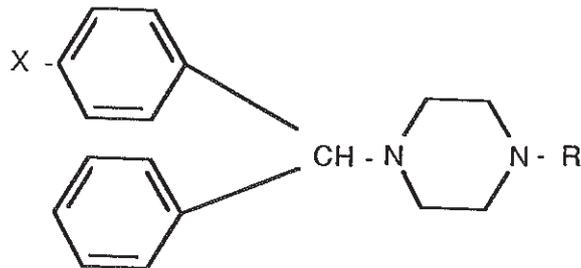


tableau 14.

DCI	X	R	Spécialités	Formes galéniques et posologies.
Cétirizine	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -COOH	VIRLIX * ZYRTEC *	comprimés à 10 mg 10 mg/j
Hydroxyzine	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	ATARAX *	comprimés à 25 mg comprimés à 100 mg sirop 10 mg/c à c. A = 50 à 100 mg/j E et N = 1 mg/kg/j ampoules injectables à 100 mg A = 100 à 300 mg/j E > 1 an = 1 mg/kg/j
Buclizine	H		APHILAN-R *	comprimés à 25 mg A = 25 à 50 mg/j E = 12,5 à 25 mg/j

La Cétirizine est un antihistaminique récent, dit de nouvelle génération, qui se caractérise par l'absence d'effet dépressif sur le système nerveux central.

Ses caractéristiques pharmacocinétiques sont intéressantes. La Cétirizine est très rapidement absorbée au niveau du tube digestif, et d'une manière quasi complète. Son absorption n'est pas modifiée par les repas. Le pic sérique est atteint entre 30 et 60 minutes. La fixation aux protéines plasmatiques est voisine de 93% et n'est pas affectée par une administration répétée. La demi-vie de la Cétirizine est voisine de 9 heures.

Son taux de métabolisation est très bas, du fait d'un premier passage hépatique faible.

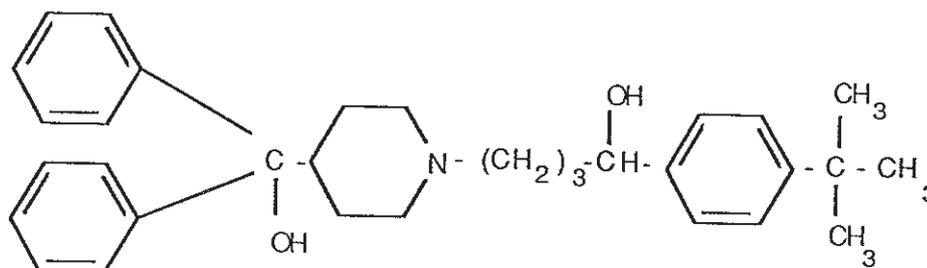
L'excrétion urinaire sous forme de produit inchangé, est une voie majeure d'élimination du produit (60%).

L'Hydroxyzine est rapidement absorbée par le tractus gastro intestinal, et est entièrement métabolisée : il n'y a pas d'excrétion urinaire intacte de ce produit. Le taux plasmatique maximal, après une prise orale, est obtenu en 2 heures à 2 heures 30. Le délai d'action est d'environ 20 minutes ; la durée d'action varie de 6 à 8 heures.

## 6 - LES DERIVES DE LA PIPERIDINE.

\* Figure 29 :

Formule de la Terfénadine : TELDANE\*



La Terfénadine (TELDANE\*) est commercialisée sous diverses formes galéniques :

- comprimés à 60 mg et à 120 mg.

A = 120 mg/j.

E>12 ans = 60 à 120 mg/j.

- suspension buvable à 30 mg/mesure.

A = 120 mg/j.

E>12 ans = 60 à 120 mg/j.

E>7 ans = 60 mg/j.

E>3 ans = 30 mg/j.

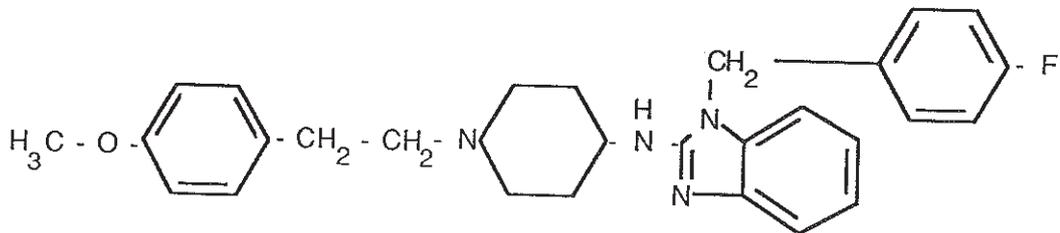
La Terfénadine est bien absorbée par le tractus gastro intestinal. Des taux plasmatiques mesurables sont observés dans la demi-heure qui suit l'administration orale d'une dose normale ; les pics de concentration sont atteints dans les deux heures. La molécule n'est plus détectable dans le plasma après 12 heures, ce qui prouve une importante distribution tissulaire. Elle est très largement liée aux protéines plasmatiques (98%) ; ceci expliquerait l'absence d'effet sédatif de la Terfénadine, car les molécules liées aux protéines sont incapables de franchir la barrière hémato encéphalique.

Sa demi-vie est d'environ 20 heures.

La Terfénadine est rapidement et largement métabolisée (plus de 99%). L'excrétion s'opère à 60% par les fèces, et à 40% par les urines.

\*Figure 30 :

Formule de l'Astémizole : HISMANAL\*.



- comprimés à 10 mg.

A = 10 mg/j

E > 40 kg = 10 mg/j

- suspension buvable à 2 mg/ml.

A = 10 mg/j.

E > 40 kg = 10 mg/j.

E < 40 kg = 2 mg/10 kg/j.

L'absorption de l'Astémizole est rapide et complète au niveau du tube digestif. Le temps d'apparition du pic de concentration maximum est obtenu, en moyenne, entre 0,5 et 4 heures. La biodisponibilité du produit est diminuée de 60%, si le médicament est pris au cours d'un repas.

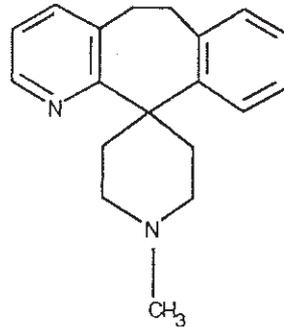
L'Astémizole subit un important effet de premier passage hépatique. La pharmacocinétique n'est pas modifiée chez l'insuffisant hépatique ou rénal ; l'hémodialyse ne modifie aucun paramètre. Le produit est rapidement catabolisé au niveau hépatique, en dérivés dont deux sont actifs.

La cinétique plasmatique est biphasique, les demi-vies étant de 1 à 3 jours pour l'Astémizole inchangé, et de 3 à 14 jours pour l'ensemble produit et métabolites. L'excrétion s'effectue surtout par voie biliaire, sous forme de métabolites. L'élimination urinaire ne représente que moins de 15% de la dose administrée.

Cette spécialité possède le double avantage d'un effet antihistaminique puissant et durable, et d'une absence d'effet sédatif ou anticholinergique.

## \* Figure 31.

Formule de l'Azatadine : IDULIAN\*.



- comprimés à 1 mg.

- sirop à 0,25 mg/c. à c.

A = 2 mg/j

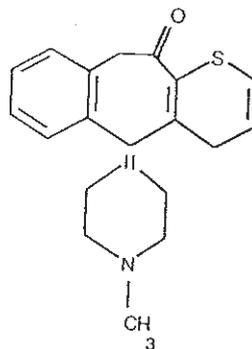
E = 1 à 2 mg/j

N = 0,5 mg/j

Cette molécule se caractérise par une assez longue durée d'action (12 heures).

## \* Figure 32.

Formule du Kétotifène : ZADITEN\*



- gélules à 1 mg.

- solution buvable à 1 mg/mesure.

A = 1 mg/j puis 2 mg/j.

E &gt; 3 ans = même dose.

E &gt; 6 mois = 1 mg/j.

L'absorption du produit est rapide et bonne. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est en moyenne de 75%.

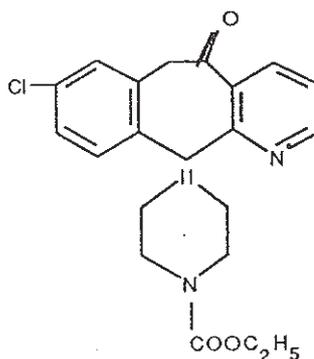
Le métabolisme du Kétotifène est important ; on retrouve ses métabolites libres et glucuroconjugués, dans le plasma et l'urine. Le temps de demi-vie de la molécule est d'environ 20 heures.

L'excrétion se fait surtout par voie urinaire (60%), et particulièrement sous forme de dérivés glucuroconjugués.

Chez l'enfant, les taux plasmatiques sont identiques à ceux de l'adulte, à même posologie en mg/j. En revanche, chez le nourrisson et le jeune enfant de 6 mois à 3 ans, les taux plasmatiques sont doubles de ceux observés chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte.

**\* Figure 33.**

**Formule de la Loratadine : CLARITYNE\*.**



- comprimés à 10 mg.

- A et E > 12 ans = 10 mg/j.

Les propriétés pharmacocinétiques de la Loratadine, anti H<sub>1</sub> de nouvelle génération, ont largement été étudiées chez l'animal comme chez l'homme. Ce sont elles qui permettent la posologie d'une prise unique quotidienne. Cette molécule se caractérise par une absorption rapide et forte. Elle est très fortement liée aux protéines plasmatiques (98%).

Elle est très largement métabolisée, et le pic plasmatique maximal est obtenu environ 1 heure après administration. La Loratadine sous forme inchangée, présente une décroissance rapide, biphasique, correspondant à des demi-vies de 1 heure et 15 heures, en moyenne. Son métabolite actif présente également une cinétique biphasique,

correspondant à des demi-vies de 2,3 heures et 12,2 heures.

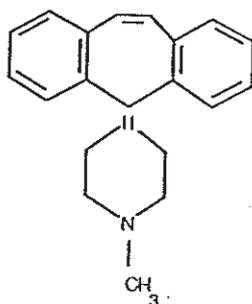
Loratadine et métabolites sont éliminés pour 41% par les fèces et 40% par les urines. C'est l'excrétion urinaire qui est la plus rapide.

La Loratadine ne franchit pas la barrière hémato encéphalique, mais traverse la barrière placentaire.

Notons en outre, que ces caractères pharmacocinétiques ne sont pas significativement modifiés par l'âge, ainsi que par l'insuffisance rénale et hépatique.

\* Figure 34.

Formule de la Cyproheptadine : PERIACTINE\*



-comprimés à 4 mg

-sirop à 2 mg/c. à c.

A = 8 à 12 mg/j

E>14 ans = 8 à 12 mg/j

E>7 ans = 4 à 12 mg/j

E>2 ans = 2 à 8 mg/j

Outre les manifestations allergiques, ce produit est également indiqué dans les anorexies avec amaigrissement, par ses propriétés orexigènes.

Notons que ce produit, largement utilisé, est susceptible d'occasionner des intoxications graves, marquées par des troubles du rythme et de la conduction cardiaque auxquels l'enfant est particulièrement exposé, puisque la dose toxique (1 mg/kg) est contenue deux à cinq fois dans chaque flacon (50 mg de principe actif).

Tableau 15 :

Tableau récapitulatif des spécialités antihistaminiques H<sub>1</sub>.

NOM DE SPECIALITE	DCI DU PRINCIPE ACTIF	FORME GALENIQUE	DOSAGE	POSOLOGIE COURANTE	PROPRIETES. USAGES	TABLEAU DES SUBSTANCES VENENEUSES
ACTIDILON*	Chlorhydrate de Tripolidine	comprimé, sirop, crème	2,5 mg/comprimé 1,4 mg / c. à café	Adulte : 2 à 6 comp/j Enfant : jusqu'à 1 an : 1/2 c à c. jusqu'à 3 fois/j 1 à 6 ans : 1 c. à c. jusqu'à 3 fois/j 6 à 12 ans : 1,5 c. à c jusqu'à 3 fois./j crème : 2 à 3 applic./j	Anti H <sub>1</sub> Antiallergique	-
ALLERGA*	Méthylsulfoaméthylate de Diphénhydramine	comprimé, crème	0,06 g/comprimé 3g /100g	Adulte : 1 comp 2 ou 3 fois/j Enfant : 5 à 10 ans : 1 comp/j moins de 10 ans : demi dose adulte Crème : 3 à 4 applic. /j	Anti H <sub>1</sub> , sédatif Antiallergique	-
ALLERGEFON*	Maléate acide de Carbinoxamine	comprimé	0,002g/comprimé	Adulte : 3 à 6 comp/j Enfant : après 6 ans : 2 à 3 comp/j 6 mois à 6 ans : 1 à 2 comp/j	Anti H <sub>1</sub> Antisérotinine Désensibilisant Antiallergique	-
ANDANTOL*	Chlorhydrate d'Isothypendyl	comprimés simple et retard	0,004g/comprimé simple 0,012g/comprimé retard	Adulte : comp simple : 1 à 2 comp 3 fois/j comp. retard : 1 comp 3 fois/j Enfant : comp. simple = 1 comp 1 à 3 fois/j	Anti H <sub>1</sub> Antisérotinine Antiprurigineux Antiallergique	-
APHILAN R*	Dichlorhydrate de Buclizine	comprimé	25 mg/comprimé	Adulte : 1 à 2 comp/j Enfant à partir de 1 an : 1/2 à 1 comp/j	Anti H <sub>1</sub> Antémétique	-

ATARAX*	Dichlorhydrate d'Hydroxyzine	comprimés sirop soluté injectable	25 mg/comp 100 mg/comp 10 mg/c.à c. 100 mg/ampoule	Adulte * comprimé à 25 mg = 2 à 4 /j * comprimé à 100 mg = 1/2 à 1/j * sirop = 1 à 4 c.à s./j * ampoule = 1 à 3/j Enfant 1 mg/kg/j	Anti H1 Tranquilisant Antihistaminique Antémétique	C
CLARITYNE*	Loratadine	comprimé	10 mg/comp.	Adulte et Enfant de plus de 12 ans = 1 comp/j	Anti H1	C
DIMEGAN*	Maléate de Bromphéniramine	comprimé sirop chronule ampoule injectable seringue auto injectable	4 mg/comp. 2 mg/c.à c. 12 mg/chronule 10 mg/ampoule 10 mg/seringue	Adulte * comprimé = 2 à 6/j * sirop = 3 à 6 c.à d./j * chronule = 2/j * injectables = 1/3 à 3/j Enfant * comprimé = 1 à 3/j * sirop = 3 à 6 c.à c./j Nourisson * sirop = 1 à 3 c.à c./j	Anti H1	C
DOMISTAN*	Histapyrodine	comprimé	25 mg/comp.	Adulte = 2 à 6 comp/j Enfant 3 à 5 ans = 1 comp/j 5 à 10 ans = 2 comp/j 10 à 15 ans = 3 comp/j	Anti H1	.
DOXERGAN*	Chlorhydrate d'Oxomémazine	comprimé sirop	10 mg/comp. 5 mg/c.à c.	Adulte = 1 à 4 comp/j Enfant = 0 à 30 mois = 1/2 à 1 c.à c./j 30 mois à 15 ans = 2 à 4 c.à c./j	Anti H1 Sédatif Antitussif Antiprurigineux	C

IDULIAN*	Maléate d'Azatacétine	comprimé sirop	1 mg/comp. 0,25 mg/c.à c.	<p>Adulte *comprimé = 2/j *sirop = 8 c.à c./j</p> <p>Enfant 6 à 12 ans -comp = 1/2 à 1/j -sirop = 2 à 4 c.à c./j moins de 6 ans - sirop = 2 c.à c./j</p>	<p>Anti H1 Antisérotonine Anticholinergique Antiallergique</p>	C
MEREPRIINE*	Succinate de Doxylamine	sirop	6,25 mg/c.à c.	<p>Adulte = 2 à 8 c.à c./j</p> <p>Enfant 3 à 12 ans = 2 à 6 c.à c./j moins de 3 ans : 1 à 3 c.à c./j</p>	<p>Anti H1 Oréxigène Sédatif Antinaupathique</p>	-
MIGRISTENE*	Méthanesulfonate de Dimétiotiazine	gélule	25 mg/gélule	<p>Adulte : 1 à 2 gélules/j</p> <p>Enfant : 1 mg/kg/j</p>	<p>Antisérotonine Anti H1 Antibradykinine Antianaphylactique Antiémetique Analgesique</p>	C
PERIACÉTINE*	Chlorhydrate de Cyproheptadine	comprimé sirop	4 mg/comprimé 2 mg / c.à c.	<p>Adulte : 12 mg/j</p> <p>Enfant : 2 à 6 ans : &lt;8 mg/j 7 à 14 ans : &lt;12 mg/j</p>	<p>Stimulant de l'appétit Anti H1 Anticholinergique Antisérotonine Sédatif</p>	-
PHENERGAN*	Prométhazine	comprimé sirop ampoule injectable crème	25 mg/comp 5 mg/c.à c. 50 mg/ampoule 2%	<p>Adulte *comprimé : 2 à 6 comp/j *injectable : 1 amp Enfant : 0 à 30 mois : 1/2 à 3 c.à c./j 30 mois à 15 ans : 3 à 10 c.à c./j crème : 3 à 4 applications/j</p>	<p>Anti H1 Hypnotique Anesthésique local pour la crème</p>	C (pour les ampoules injectables)

POLARAMINE*	Maléate de Dexchlorphéniramine	comprimé dragée repetabs sirop soluté injectable	2 mg/comp 6 mg/repetabs 0,5 mg/c.à c. 5 mg/ampoule	Adulte *comp = 3 à 4/j *repetabs = 2/j *soluté injectable : 1 amp. renouvelable en cas de besoin Enfant 0 à 30 mois = 1 à 2 c.à c./j 30 mois à 15 ans *comp : 1 à 1 1/2 /j *sirop : 6 à 8 c.à c./j *soluté injectable : 1 amp. renouvelable en cas de besoin	Anti H1	C (pour le soluté injectable)
PRIMALAN*	Méquitazine	comprimé sirop	5 mg/comprimé 1,25 mg/c. mesure	Adulte : 2 comp/j Enfant : 1/2 comp/10 kg/j 4 c. mesures/j Nourrisson : 2 c. mesures/j	Anti H1 Antiallergique	-
PROACTIDILON*	Chlorhydrate de Tripollidine	comprimé	10 mg/comprimé	Adulte et enfant au dessus de 10 ans : 1 comp/j 2 dans les cas sévères	Anti H1 à action prolongée Antiprurigineux	-
SYSTRAL*	Chlorhydrate de Chlorphénoxamine	comprimé sirop	20 mg/comp 5 mg/c. à c.	Adulte : 2 à 4 comp/j Enfant : *moins de 5 ans : 2 à 3 c. à c./j *plus de 5 ans : 3 à 5 c. à c./j *plus de 10 ans : 2 comp/j	Anti H1 Antiexsudative Antiprurigineux	C
TAVEGYL*	Fumarate de Clémastine	gélule	1 mg/gélule	Adulte : 2 gélules/j Enfant : 1 gélule/j (8 à 15 ans)	Anti H1 Antiexsudative Antiprurigineux	C

TELDANE*	Terténadine	comprimé suspension buvable	60 mg et 120 mg/comp. 30 mg/c. mesure	<p><u>Adulte et enfant au dessus de 12 ans</u> .comp. à 60 mg : 2/j .comp. à 120 mg : 1/j .suspension buvable : 4 c./j</p> <p><u>Enfant :</u> *7 à 12 ans : 2 c./j *de 6 ans : 1/2 c./5 kg/j</p>	Anti H1	
THERALENE*	Tartrate d'Alimemazine	comprimé sirop gouttes buvables ampoule injectable	5 mg/comp 2,5 mg/c.à c. 1 mg/goutte 25 mg/ampoule	<p><u>Adulte :</u> .comprimé : 2 à 8/j .sirop : 1 à 6 c.à soupe/j .gouttes : 5 à 40/j .ampoule injectable : 1 à 8/j selon indication</p> <p><u>Enfant :</u> .comprimé : 1 mg/kg .goutte : 1 goutte/kg .sirop : 1 à 6 c.à c./j</p>	Anti H1 Anriséronine Neuroleptique Sédatif Tussiplégitique Antimémétique	C (excepté le sirop)
VIRLIX* ZYRTEC*	Dichlorhydrate de Cétirizine	comprimé	10 mg/comprimé	<p><u>Adulte et enfant au dessus de 12 ans : 1 comp/j</u></p>	Anti H1	C
ZADITEN*	Fumarate de Kétofène	gélule solution buvable	1 mg/gélule 1 mg/mesurette	<p><u>Adulte et enfant de plus de 3 ans :</u> .gélule : 2/j .solution buvable : 2 mesurètes/j</p> <p><u>Enfant de 6 mois à 3 ans</u> 1 mesurette/j</p>	Anti H1 Antiasthmatique Antianaphylactique	C

## II - PHARMACOLOGIE DES ANTI H<sub>1</sub>.

### 1 - HISTORIQUE.

#### 1 - 1 - L'histamine.

L'histamine est inscrite au tableau A des substances vénéneuses, et à la Pharmacopée VIIIème édition, sous forme de dichlorhydrate.

De même que l'acétylcholine, l'histamine a d'abord été étudiée comme un principe banal, étranger à l'organisme.

Sa synthèse a été faite en 1907 par Windhaus et Vogt, et quelques années plus tard, en 1910, ce sont Dale et Laidlow qui découvrent l'analogie entre le choc anaphylactique et le choc histaminergique, ouvrant ainsi un nouveau domaine d'étude, sur l'importance de l'histamine dans la genèse des phénomènes anaphylactiques.

Barger et Dale isolent dès 1910, dans des extraits de mucus intestinal, une substance qu'ils pensent être de l'histamine. Mais ce n'est qu'en 1927, que Best, Dale, Dudley et Thorpe, démontrent avec certitude la présence d'histamine dans les tissus, à partir d'échantillons frais de foie et de poumons.

D'autres chercheurs, en 1924, mettent en évidence le rôle important d'une certaine substance dans la microcirculation ; et c'est Dale qui prouvera que cette substance est l'histamine.

## 1 - 2 - Les antagonistes de l'histamine.

### 1 - 2 - 1 - INTRODUCTION.

Il était depuis longtemps évident, que des produits susceptibles d'antagoniser les actions de l'histamine, seraient d'un grand intérêt, aussi bien comme outil de recherche que comme moyen thérapeutique.

C'est entre 1937 et 1944, que furent créés en Europe les premiers antihistaminiques de type H<sub>1</sub>, dont les effets étaient relativement modestes.

Rapidement, d'autres composés ont agrandi la liste de ces agents thérapeutiques, en Europe mais aussi aux Etats-Unis.

### 1 - 2 - 2 - LES ETAPES DE LEUR DECOUVERTE.

#### a) Le premier anti H<sub>1</sub>: Le 933F.

En 1937, soit 30 ans après la synthèse de l'amine, Parrot et Bovet étudient l'inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye, par des substances sympathomimétiques ou adrénolytiques. Ils enregistrent, à l'aide d'un myographe, les contractions d'un segment d'intestin grêle soumis au chlorhydrate d'histamine, puis aux diverses substances étudiées.

Ces substances sont l'adrénaline et l'éphédrine pour les sympathomimétiques ; les adrénolytiques sont la yohimbine et un produit synthétisé par le laboratoire Fourneau : le 933F ou pipéridinométhyl-2-benzodioxane (tableau 16).

Ce sont ces amines à fonction éther qui ont constitué la première série d'antihistaminiques.

**Tableau 16 :**  
**Etude de l'effet inhibiteur (ei) de l'action de l'histamine des produits**  
**étudiés.**

produits étudiés	dilutions en g/ml	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>
	ADRENALINE		début de ei			ei complet	
EPHEDRINE					légère influence activante sur l'histamine	début de ei	ei complet
YOHIMBINE						début de ei	ei pas toujours complet
933F			début de ei		ei complet		

Le 933F paraît ainsi le plus apte à inhiber l'histamine.

b) Recherche de produits plus actifs et moins toxiques.

Pour la recherche de molécules à activité anti H<sub>1</sub>, il apparaît fondamental de conserver le fragment - C - C - N = (présent dans la formule de l'histamine), et de l'intégrer dans un complexe moléculaire.

D'autres produits à activité antihistaminique furent synthétisés à la suite du 933F. C'est ainsi qu'on découvrit le 929F (figure 35) et le 1571F (figure 36).

\* Figure 35 :

Formule du 929F.

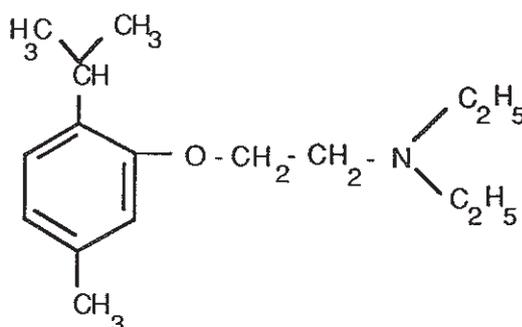
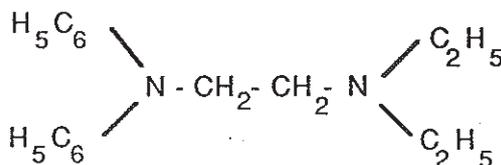


Figure 36 :

Formule du 1571F.



Mais ces deux produits ne purent être utilisés en thérapeutique, en raison d'une toxicité encore élevée, et d'une activité antihistaminique trop faible. Ils furent donc abandonnés.

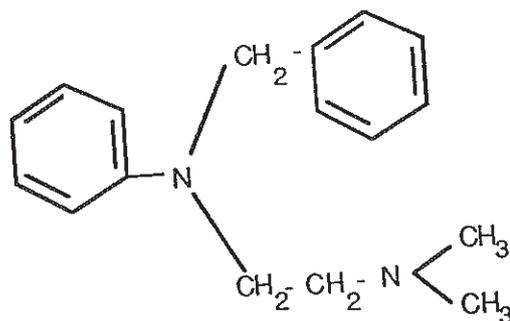
c) Le premier antihistaminique commercialisé =

L'ANTERGAN\*.

Ce n'est qu'en 1942 que fut mise au point la première molécule utilisée en clinique, le Phenbenzamine = ANTERGAN\* (figure 37), dont l'aptitude à bloquer les récepteurs histaminergiques était déjà grande, et à des doses assez bien tolérées chez l'homme.

\* Figure 37 :

Formule de l'ANTERGAN\*.



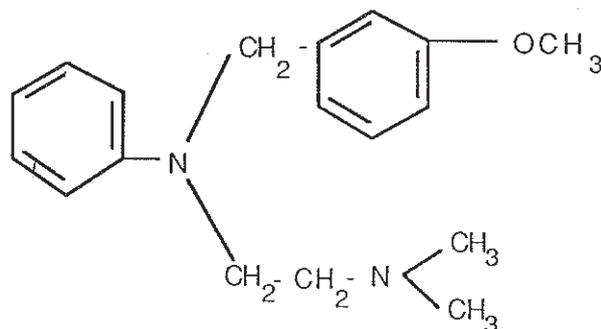
d) Les dérivés de l'ANTERGAN\*.

L'apparition d'effets secondaires (nausées, vomissements,...) lors de l'utilisation de cette spécialité, donne une nouvelle direction aux recherches.

On obtint ainsi le 2339 RP commercialisé sous le nom de NEO ANTERGAN\* (figure 38) : le noyau benzénique a été remplacé par un noyau hétérocyclique.

\* Figure 38 :

Formule du NEO ANTERGAN\*.



Dès lors, de très nombreux composés ont été synthétisés :

- découverte en 1946, aux USA de la Diphénhydramine : ALLERGA\*.
- découverte de la Tripélénamine : PYRIBENZAMIDE\*.

Dans les années 1950, on découvrit la très importante série de la phénothiazine, qui a donné naissance à de nombreux antihistaminiques, et notamment au bien classique PHENERGAN\* ou Prométhazine.

Schwartz et Le Fur montraient dans les années 1970, que l'activité dépressive des antihistaminiques était due à l'occupation des sites H<sub>1</sub> au niveau du cerveau, ce qui empêchait l'histamine de jouer son rôle au niveau des neurones d'éveil. Ces travaux stimulèrent les équipes de recherche, afin de découvrir des molécules antagonisant uniquement l'histamine au niveau des récepteurs H<sub>1</sub> périphériques, non cérébraux.

Dès 1972, on découvrait deux molécules n'induisant pas de somnolence :

la Méquitazine (PRIMALAN\*)

et la Terfénadine (TELDANE\*)

Depuis d'autres molécules non sédatives ont été synthétisées.

## **2 - MECANISME D'ACTION.**

Le qualificatif d'antihistaminique est réservé aux produits qui empêchent les effets de l'histamine, car ils en partagent l'affinité pour les récepteurs, sans en partager l'activité.

Les antihistaminiques s'opposent aux effets de l'histamine, par antagonisme compétitif et réversible, au niveau des récepteurs H<sub>1</sub>. Ils rendent ces récepteurs insensibles à l'amine. Cette action s'exerce de la même manière sur l'histamine exogène et endogène.

### **2 - 1 - Notions sur les récepteurs H<sub>1</sub>.**

#### **2 - 1 - 1 - L'HISTAMINE.**

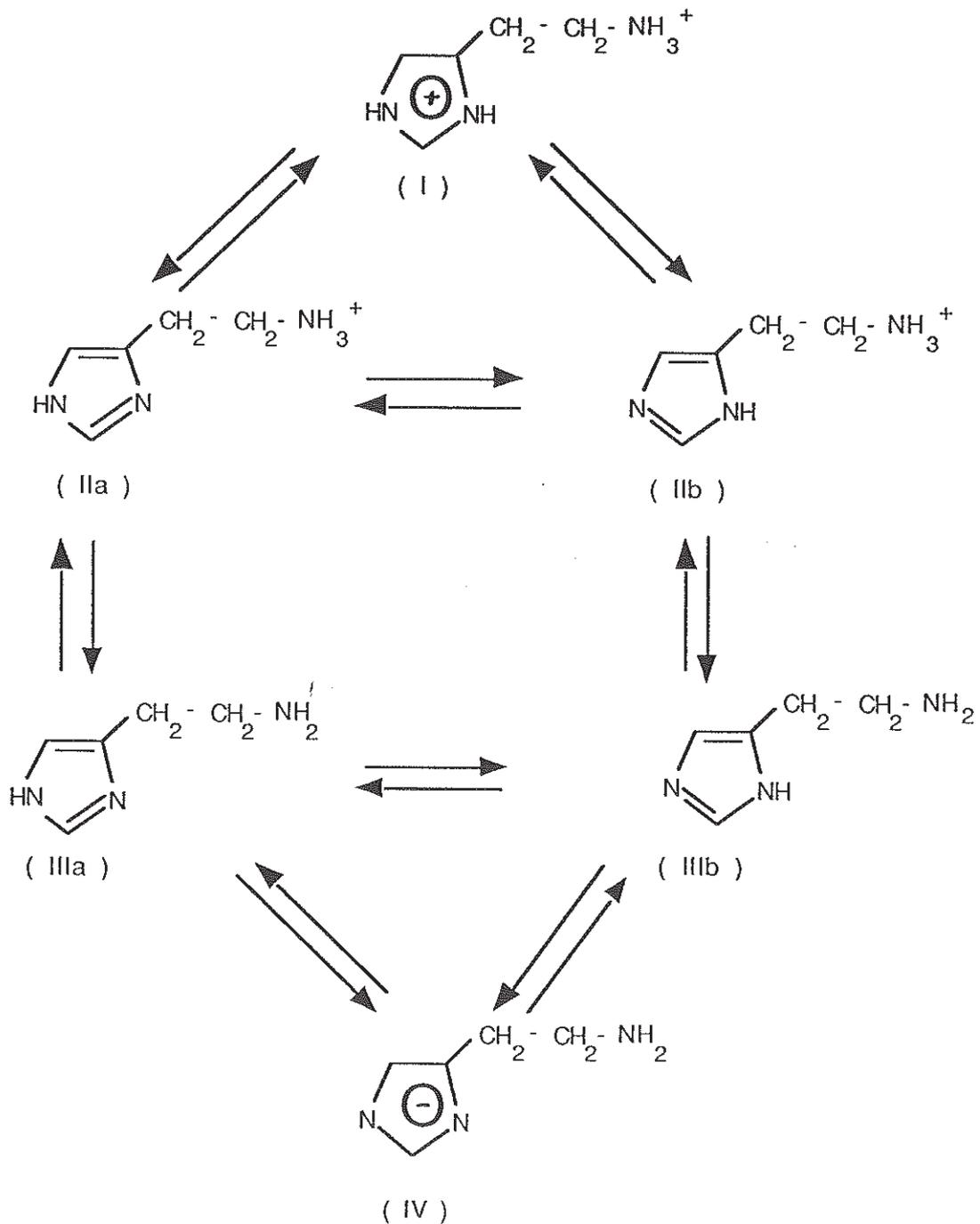
L'histamine est le principal médiateur de l'hypersensibilité immédiate.

Elle peut exister sous différentes formes, et il est important de connaître lesquelles sont actives sur les récepteurs H<sub>1</sub> ou les récepteurs H<sub>2</sub>.

L'histamine existe sous différentes formes ioniques, selon qu'elle fixe un, deux, ou trois ions  $H^+$ , sur ses différents atomes d'azote (figure 39).

\* Figure 39 :

Différentes structures de l'histamine.



A partir de sa forme anionique la plus pauvre en atome d'hydrogène (IV), l'histamine fixe un ion  $H^+$  et ainsi donne deux formes neutres  $III_a$  ou  $III_b$  selon le point de fixation du  $H^+$ .

Le deuxième  $H^+$  se fixe sur l'azote de la chaîne latérale et donne un cation monovalent  $II_a$  existant sous deux formes tautomères.

Le troisième  $H^+$  se fixe sur le noyau imidazole (forme I) : cation divalent.

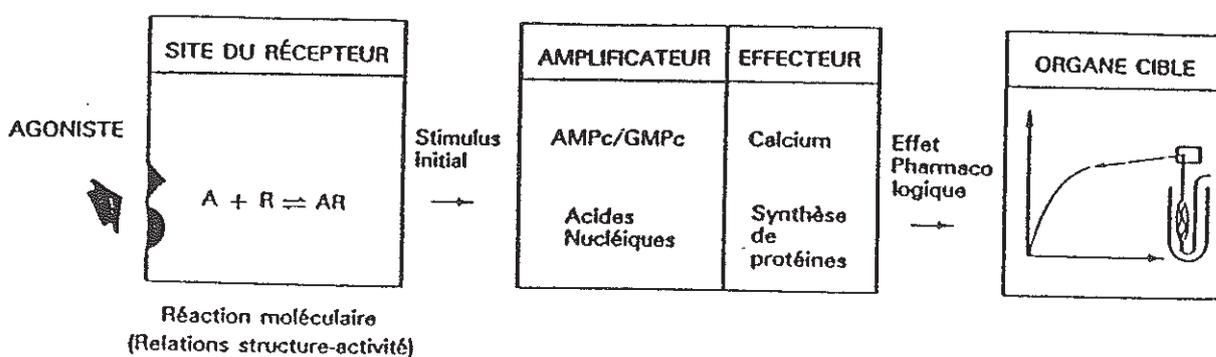
Pour une valeur de pH égale à 7,4 (pH physiologique) la forme prépondérante est la forme II : cation monovalent. C'est principalement sous cette forme que l'histamine agit.

## 2 - 1 - 2 - LES RECEPTEURS.

Dans les effets de l'histamine, le récepteur représente le premier niveau d'action (figure 40).

\* Figure 40 :

Chaîne de réaction depuis la stimulation du récepteur jusqu'à l'effet sur l'organe cible (Ruff et Advenier, 1982).



Le ligand, en se fixant sur son site spécifique, entraîne un stimulus initial. Cette liaison dépend de l'affinité (force avec laquelle le médiateur se lie au récepteur), et de l'activité intrinsèque (intensité avec laquelle ce médiateur active le récepteur) du ligand.

Les agonistes ont une activité intrinsèque supérieure à celle des antagonistes.

Il existe deux types de récepteurs à l'histamine, et donc deux familles d'antagonistes (anti H<sub>1</sub> et anti H<sub>2</sub>). Nous ne nous intéresserons qu'aux récepteurs H<sub>1</sub>.

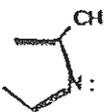
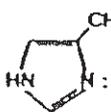
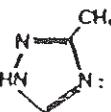
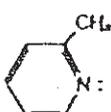
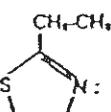
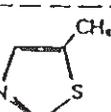
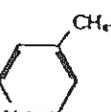
2 - 1 - 3 - LES AGONISTES DES RECEPTEURS H<sub>1</sub>.

Deux éléments de structure de l'histamine sont indispensables à l'activité H<sub>1</sub> (figure 41) :

- la charge positive de la chaîne latérale,
- la structure II<sub>a</sub> du noyau imidazole, et la possibilité de rotation de ce noyau .

Ainsi, les dérivés thiazole éthylamine, 2 pyridyl-éthylamine, 2 thiazol-éthylamine, qui ont un atome d'azote pourvu d'un doublet d'électrons, en ortho de la chaîne latérale, sont actifs, alors que la 4 pyridyl-éthylamine et la 5 thiazolyl-éthylamine ne le sont pas.

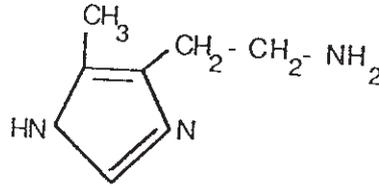
Figure 41 :  
Antagonistes H<sub>1</sub>.

		$\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\cdot}{\text{N}}\text{H}_2$ A	=	$\overset{\cdot}{\text{N}}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ B	Activité agoniste	
					H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>
Histamine					100	100
1,2,4. Thiazolyl-éthylamine					12.7	13.7
2. Pyridyl-éthylamine					5.6	0.2
2. Thiazolyl-éthylamine					26	0.3
5. Thiazolyl-éthylamine					0.01	0.1
4. Pyridyl-éthylamine					0.001	0.4

De plus, la 4 méthyl-histamine est inactive, le groupement méthyl bloquant la rotation du noyau imidazole (figure 42).

\* Figure 42 :

Formule du 4 méthyl-histamine.



La stimulation des récepteurs par l'histamine va engendrer un certain nombre d'effets que nous ne détaillerons pas ici (tableau 17).

Tableau 17 :

Différents effets de l'histamine et récepteurs impliqués.

SITE	EFFET ENGENDRÉ	NATURE DU RÉCEPTEUR IMPLIQUÉ
<b>1. SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE</b>		
<b>Vaisseaux</b>		
Gros troncs artériels	Constriction	H <sub>1</sub>
Artères de faible calibre et artérioles	Dilatation	H <sub>1</sub> + H <sub>2</sub>
Veines	Veinoconstriction	H <sub>1</sub>
Capillaires	Dilatation et Exsudation du plasma	H <sub>1</sub> + H <sub>2</sub>
<b>Cœur</b>		
Fréquence cardiaque	Accélération	H <sub>1</sub>
Force contractile	Accroissement	H <sub>2</sub>
Conduction	Ralentissement	H <sub>1</sub>
Coronaires	Dilatation	H <sub>1</sub> + H <sub>2</sub>
<b>2. POUMON</b>		
Muscle lisse bronchique	Contraction	H <sub>1</sub>
	Relaxation	H <sub>2</sub>
Artères pulmonaires	Constriction	H <sub>1</sub>
	Dilatation	H <sub>2</sub>
<b>3. INTESTIN</b>	Contraction	H <sub>1</sub>
<b>4. UTÉRUS</b>		
Utérus de ratte	Relaxation	H <sub>2</sub>
<b>5. SYSTEME NERVEUX</b>		
Récepteurs présynaptiques (?)		H <sub>1</sub> + H <sub>2</sub> H <sub>2</sub> (?)
<b>6. RÉACTIONS CELLULAIRES ET IMMUNOALLERGIQUES</b>		
Basophile circulant	Réduction de la libération d'histamine	(H <sub>1</sub> ?) et H <sub>2</sub>
Mastocytes	Réduction de la libération d'histamine	(H <sub>1</sub> ?) et H <sub>2</sub>
<b>7. SÉCRÉTIONS</b>		
Gastrique	Accrue	H <sub>2</sub>
Médullo-surrénalienne	Accrue	H <sub>1</sub>
Salivaire	Accrue	H <sub>1</sub>

## 2 - 1 - 4 - LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H<sub>1</sub>.

Ce sont, comme nous l'avons déjà mentionné, des antagonistes de type compétitif et réversible.

### a - Définition.

Un antagonisme de type compétitif est régi par la loi d'action de masse.

Ainsi, un excès d'agoniste (histamine) va déplacer l'antagoniste, et de ce fait l'histamine exercera à nouveau sa propre action pharmacologique.

On a pu récemment souligner un antagonisme de type non compétitif ; dans ce cas, un excès d'histamine déplacera peu ou pas l'antihistaminique. Ces antagonistes auront donc davantage une action protectrice, dans la mesure où leur action se manifeste même en présence d'une concentration élevée d'histamine.

Un même anti H<sub>1</sub> peut être, selon la dose, un antagoniste de type compétitif ou non compétitif. Mais les concentrations auxquelles ces produits exerceront un antagonisme de type non compétitif, sont très élevées et non thérapeutiques.

Par contre, pour la Clémastine (TAVEGYL\*), et certains antihistaminiques récents : Terfénadine (TELDANE\*) et Astémizole (HISMANAL\*), l'écart entre les concentrations donnant des antagonismes compétitifs et non compétitifs est étroit ; ceci pourrait expliquer l'action prolongée de ces médicaments.

### b - Conséquences de ce type d'antagonisme.

Il découle de ce type d'antagonisme compétitif, que l'action de ces produits sera plus préventive que curative.

Leur efficacité sera insuffisante en cas de réaction anaphylactique, car la quantité d'histamine libérée près des récepteurs sera telle, qu'elle déplacera l'antagoniste déjà fixé.

L'action de ces produits dépendra donc de deux facteurs :

- concentrations de l'histamine et de son antagoniste au niveau du récepteur ;

- affinités de l'histamine et de son antagoniste pour le récepteur.

Leur action ne tient qu'à cet antagonisme compétitif ; en effet les antihistaminiques n'empêchent ni la biosynthèse de l'histamine, ni sa libération à partir de ses lieux de fixation, ni n'accélèrent sa destruction.

Ils sont *in vivo* et *in vitro*, de véritables antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs histaminergiques H<sub>1</sub>.

Remarque : Certains sont cependant doués de propriétés supplémentaires qui contredisent cette définition. Ainsi l'Hydroxyzine = ATARAX\* a la faculté d'inhiber la libération de l'histamine, en plus de ses propriétés antihistaminiques proprement dites.

Leur mécanisme d'action ne passe pas non plus par une opposition des actions des substances libérées en même temps que l'histamine, lors des réactions de type immédiat.

Leur action est postérieure à la dégranulation, ils ne préviennent pas la libération du contenu des mastocytes et des basophiles. Par contre le Kétotifène = ZADITEN\* a la possibilité d'inhiber la dégranulation. Son rôle sera donc préventif. Son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé ; il semble qu'il intervienne sur l'entrée du calcium dans la cellule (voir chapitre VI-2).

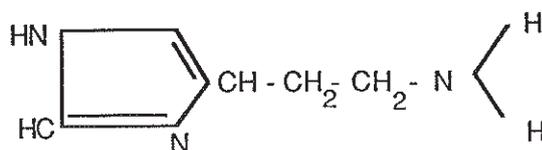
Les antihistaminiques ne se comportent pas davantage comme des antidotes complexants, qui se combineraient avec l'histamine.

## 2 - 2 - Relations structure-activité.

L'histamine a pour formule (figure 43) :

\* Figure 43 :

Formule de l'histamine.

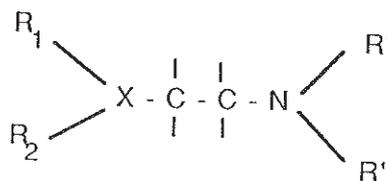


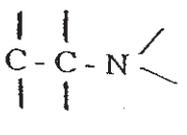
Comme on l'a déjà vu, sa structure conditionne son activité sur ses différents récepteurs.

Il semble donc logique, que les anti H<sub>1</sub> qui agissent sur les mêmes récepteurs que l'amine, aient une analogie structurale avec celle-ci. C'est une compétition entre deux corps chimiquement proches. Ces médicaments sont des produits de synthèse, appartenant à des familles chimiques diverses, mais ils ont la même formule générale (figure 44).

\* Figure 44:

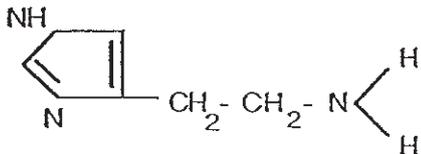
Formule générale des anti H<sub>1</sub>.



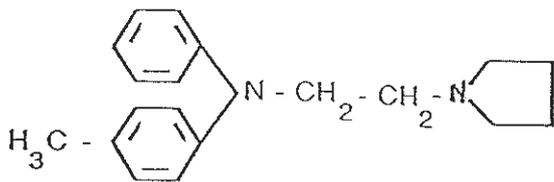
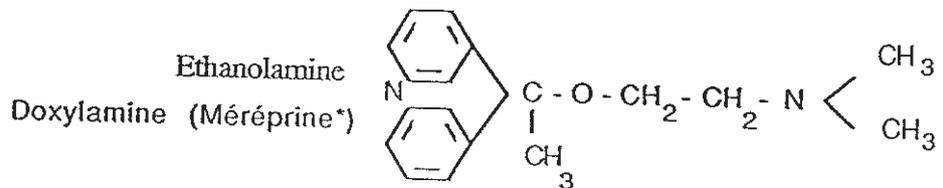
Dans cette formule on retrouve le groupement éthylamine substitué - C - C - N  présent dans la molécule d'histamine (figure 45).

\* Figure 45 :

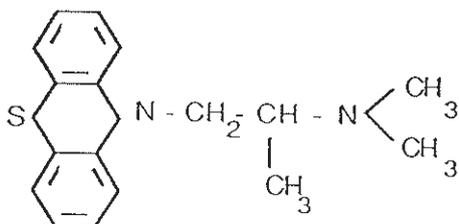
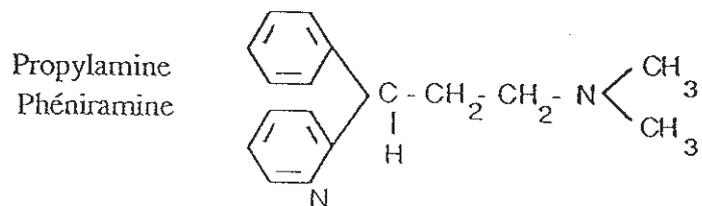
Analogie structurale entre l'histamine et les anti-histaminiques.



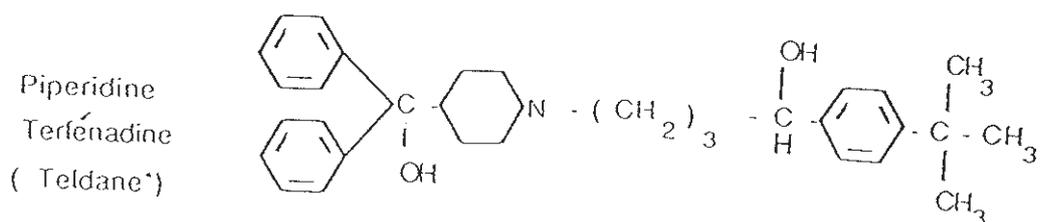
Histamine



Ethylène diamine  
Histapyrodine  
(Domistan\*)

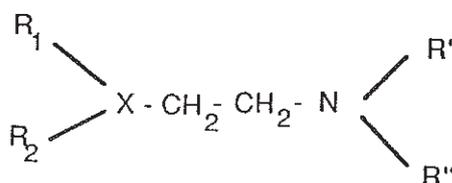


Phénothiazine  
Prométhazine (Phénergan\*)



En revanche, les anti H<sub>1</sub> n'ont pas le groupement amine primaire et un cycle aromatique unique comme la molécule d'histamine. La plupart ont un groupement amine tertiaire relié par deux ou trois atomes à deux substituants aromatiques, selon la formule générale déjà décrite (figure 46).

\* Figure 46 :  
Formule des anti H<sub>1</sub>.



X est généralement un atome d'azote (N), de carbone (C) ou d'oxygène (O).

R' et R'' sont le plus souvent des radicaux méthyl (CH<sub>3</sub>).

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> seront des cycles plus ou moins complexes.

Divers facteurs conditionnent l'activité de ces produits :

- La chaîne latérale : le plus souvent on a deux carbones méthyléniques ; l'allongement de cette portion s'ensuit d'une baisse de l'activité.

- R' et R'' : s'ils sont représentés par C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> l'activité va diminuer.

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> : ce sont des cycles aryls. L'halogénéation de l'un d'entre eux en position 4 augmentera l'activité antihistaminique, alors que l'hydrogénation abolit cette activité.

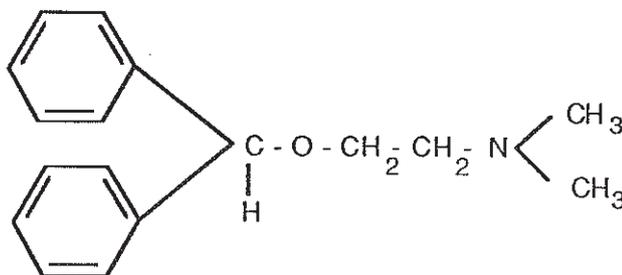
- Certains ont un carbone asymétrique ; dans ce cas l'un des isomères aura une plus grande activité.

Exemple : la dexchlorphéniramine est deux fois plus active que la lévochlorphéniramine.

- X : lorsqu'il s'agit d'un atome d'oxygène, la molécule est rendue sédatrice.(figure 47) :

Exemple : Figure 47 :

Diphényhydramine = ALLERGA\*.



Ainsi, en se fixant sur le récepteur grâce à leur groupement éthylamine, analogue à celui de la chaîne latérale de l'histamine, les anti H<sub>1</sub> empêcheront la fixation ultérieure du médiateur.

Remarque : le chaînon -CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - N< caractéristique de cette classe médicamenteuse, est aussi rencontré dans d'autres molécules, qui de ce fait présenteront des propriétés antihistaminiques. C'est notamment le cas des neuroleptiques dérivés des phénothiazines (LARGACTIL\*, NOZINAN\*), de certains alpha adrénolytiques, des anesthésiques locaux et de certains antisérotonines.

En retour, les anti H<sub>1</sub> pourront avoir des actions sédatives, adrénolytiques et anesthésiques locales (voir propriétés pharmacologiques).

### 2 - 3 - Notion de rétrocontrôle.

De nombreux anti H<sub>1</sub> ont des propriétés histaminolibératrices. On explique ceci par la notion suivante :

En provoquant une inhibition compétitive sur les récepteurs H<sub>1</sub>, ces médicaments chassent l'histamine de ses sites. Celle-ci viendrait alors stimuler les récepteurs H<sub>2</sub> en augmentant la synthèse d'AMPc, ce qui provoquerait une diminution de la synthèse ou de la libération des médiateurs.

Donc, cette hausse de l'AMPc a plusieurs conséquences :

- diminution de la synthèse et de la libération de l'histamine ;
- limitation de la bronchoconstriction ;
- diminution de la synthèse et de la libération des autres médiateurs.

Cette réaction, qui représente un phénomène de rétro contrôle de la libération d'histamine, est bloquée par les anti H<sub>2</sub> qui pourraient ainsi être dangereux chez les allergiques.

Mais ces notions sont très controversées, et ne restent à l'heure actuelle que des hypothèses ; en effet, le large emploi des anti H<sub>2</sub> en thérapeutique ne semble pas confirmer ce risque.

Pour certains auteurs, la cause biologique de la réaction allergique, pourrait être due à une diminution de la réponse à l'histamine des récepteurs H<sub>2</sub>.

#### **2 - 4 - Intérêt potentiel de ligands spécifiques des récepteurs H<sub>3</sub> de l'histamine.**

Récemment, on a pu observer, par des expériences sur des coupes de cerveau, que l'histamine inhibait sa biosynthèse et sa libération dans le cerveau. Cette action n'étant bloquée ni par les anti H<sub>1</sub>, ni par les anti H<sub>2</sub>, on a pu émettre l'hypothèse, qu'elle résultait de la mise en jeu de récepteurs d'une nouvelle classe, appelés récepteurs H<sub>3</sub>.

On a mis au point un agoniste optiquement actif, l'alpha méthyl histamine, et un antagoniste compétitif et spécifique : le thiopéramide (on a inclu l'atome d'azote de la chaîne latérale de l'histamine dans le noyau pipéridine).

On a pu marquer et visualiser ces récepteurs H<sub>3</sub> grâce à la grande affinité de l'α méthyl histamine.

On a ainsi retrouvé une large distribution de ces récepteurs, dans le télencéphale et le poumon.

Ainsi, l'α méthyl histamine et le thiopéramide modulent en sens opposé la

libération centrale de l'histamine, *in vivo* et *in vitro* (tableau 18).

La présence de ces récepteurs H<sub>3</sub> dans des cellules formant l'histamine, notamment au niveau des poumons, pourrait permettre une application thérapeutique dans le domaine de l'allergie ; et ceci d'autant plus, que ces récepteurs semblent contrôler également la libération d'autres médiateurs mastocytaires que l'histamine.

**Tableau 18 :**

**Effets de traitements par l'alpha méthyl histamine et le thiopéramide sur la formation d'histamine dans le cerveau et le poumon du rat.**

(d'après J. M. ARRANG. 1988)

Tissus	Taux d'histamine (dpm/g x 10 <sup>-2</sup> )		
	Contrôles	traités avec	
		$\alpha$ -Me-Histamine	Thiopéramide
Cortex cérébral	32 ± 2	22 ± 2 ( - 29% )	75 ± 8 ( + 138 % )
Poumon	37 ± 3	37 ± 3 ( - 29% )	96 ± 16 ( + 86% )

### 3 - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.

Les propriétés pharmacologiques des anti H<sub>1</sub> sont antagonistes de celles de l'histamine, vis à vis des récepteurs H<sub>1</sub>. C'est grâce à de nombreuses expériences in vivo et in vitro, que l'on a pu les étudier.

#### 3 - 1 - Propriétés anti H<sub>1</sub>.

Leur action sera surtout préventive, car ces produits sont inefficaces après inondation des récepteurs par l'histamine (voir mécanisme d'action).

##### 3 - 1 - 1 - ANTAGONISME AU NIVEAU DES MUSCLES LISSES.

C'est à ce niveau, que les antihistaminiques H<sub>1</sub> manifestent l'activité antagoniste la plus importante. On constate cet effet à plusieurs niveaux :

- fibres lisses gastro intestinales ;
- fibres lisses bronchiques ;
- fibres lisses artérielles ;
- muscle utérin, à un degré moindre.

Notons que cet antagonisme est très couramment utilisé, pour rechercher et quantifier le pouvoir antihistaminique d'une molécule.

- Exemples :
- inhibition du bronchospasme provoqué par inhalation d'aérosols d'histamine ;
  - inhibition de la contraction de l'iléon de cobaye due à l'histamine.

Cette action varie selon les espèces animales.

## a - Iléon terminal isolé de cobaye.

Tous les anti H<sub>1</sub> à concentration adéquate, sont capables de prévenir ou de relâcher la contraction longitudinale de l'iléon, provoquée par l'adjonction d'histamine. Cette action est réversible après un temps variable, selon le produit utilisé.

## b - Muscles lisses bronchiques.

\* in vivo : le bronchospasme du cobaye, provoqué par l'histamine, est inhibé par une administration préalable d'un antihistaminique.

\* in vitro : les anti H<sub>1</sub> inhibent l'action de l'histamine sur des fragments de tissu trachéal, bronchique ou bronchiolaire.

Cependant, l'utilisation des anti H<sub>1</sub> dans le traitement de l'asthme n'est pas satisfaisante. Ceci est dû au fait que d'autres médiateurs, vis à vis desquels les anti H<sub>1</sub> sont inefficaces, sont libérés lors de cette réaction.

## c - Utérus.

Selon l'espèce animale, la contraction utérine sera inhibée soit par des anti H<sub>1</sub>, soit par des anti H<sub>2</sub>.

## d - Réseau vasculaire.

Les anti H<sub>1</sub> inhibent à la fois les effets vasoconstricteurs de l'histamine, et à un certain degré, ils inhibent ses effets vasodilatateurs. La vasodilatation résiduelle reflète l'implication des récepteurs H<sub>2</sub>, et ne sera complètement supprimée que par une administration simultanée d'un agent anti H<sub>2</sub>. Les anti H<sub>1</sub> exercent encore leur antagonisme, sur les modifications de la perméabilité capillaire que l'histamine entraîne.

### 3 - 1 - 2 - ANTAGONISME DES EFFETS CARDIOVASCULAIRES.

#### a - Au niveau vasculaire.

On trouve à ce niveau à la fois des récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>. La chute tensionnelle provoquée par l'histamine sera inhibée par des anti H<sub>1</sub> chez le chien, ou par des anti H<sub>1</sub> et des anti H<sub>2</sub>, notamment chez le chat.

#### b - Au niveau cardiaque.

Les anti H<sub>1</sub> ont des propriétés dromotropes positives, et certains sont doués de propriétés antiarythmiques. Cette dernière action n'est vraisemblablement pas due à un blocage des récepteurs à l'histamine.

### 3 - 1 - 3 - ACTION SUR LES DIFFERENTES SECRETIONS EXOCRINES.

Les anti H<sub>1</sub> sont responsables d'une inhibition de l'élévation des sécrétions lacrymales et salivaires provoquées par l'histamine.

Cependant, ils n'antagonisent pas l'accroissement de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique (cf anti H<sub>2</sub>).

### 3 - 1 - 4 - ACTION ANTI-ANAPHYLACTIQUE ET ANTI ALLERGIQUE.

Cette action est variable selon l'espèce : l'homme, le rat sont moins bien protégés que le bétail ou le lapin. In vitro, les anti H<sub>1</sub> ont une assez mauvaise action. Le bronchospasme induit par divers allergènes (pollen, poussière de maison) chez l'homme, est peu, voire pas du tout modifié par ces produits. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'histamine n'est pas le seul médiateur libéré lors de l'anaphylaxie.

### 3 - 2 - Autres propriétés.

#### 3 - 2 - 1 - ACTION SUR LE SNC.

##### a - Propriétés sédatives.

Les anti H<sub>1</sub> classiques sont responsables d'une sédation, d'une diminution du pouvoir à se concentrer, voire d'une somnolence et de vertiges.

Les éthanolamines sont connus comme étant responsables d'une dépression centrale ; ainsi par exemple, la Diphénhydramine = ALLERGA\* provoque une somnolence chez 50% des individus.

Cet effet est dû à l'existence de récepteurs H<sub>1</sub> au niveau du système nerveux central.

Certains sont utilisés en thérapeutique pour cette action (Alimémazine = THERALENE\* ; Prométhazine = PHENERGAN\*).

Les anti H<sub>1</sub> récents (Cétirizine, Loratadine, Terfénadine) n'ont pas d'effets centraux car ils ne franchissent pas la barrière hémato encéphalique.

Notons néanmoins que la réponse du système nerveux central varie d'un individu à l'autre, et qu'il est donc difficile de donner une classification rigoureuse. Ainsi, parfois, les anti H<sub>1</sub> provoquent une stimulation centrale, bien que utilisés à dose usuelle. Les patients seront agités, nerveux, insomniaques. L'excitation centrale est également caractéristique de l'intoxication.

##### b - Pouvoir anti-émétique.

Les vomissements sont provoqués par l'action irritative de diverses substances toxiques ou médicamenteuses, sur des zones chémoceptives, ou par excitation du centre du vomissement (cas de la grossesse), ou du centre vestibulaire. Divers médiateurs (dopamine-acétylcholine-histamine), vont médier ces excitations, par l'intermédiaire de leurs récepteurs spécifiques (D<sub>2</sub>-muscariniques-H<sub>1</sub>).

On peut ainsi utiliser les anti H<sub>1</sub> dans la prévention des vomissements de la grossesse, ou dans le mal des transports.

### 3 - 2 - 2 - ACTIONS SUR LE S N A.

#### a - Action anticholinergique.

Certaines molécules sont dénuées d'activité anticholinergique, lorsqu'on les administre à dose thérapeutique. En revanche ces propriétés peuvent apparaître à des doses bien supérieures. Il s'agit de la Terfénadine (TELDANE\*), de l'Astémizole (HISMANAL\*), du Kétotifène (ZADITEN\*) par exemple.

D'autres, comme la Méquitazine (PRIMALAN\*) ou la Prométhazine (PHENERGAN\*), possèdent ces propriétés, qui seront à l'origine d'effets secondaires et de contre-indications.

L'action des anti H<sub>1</sub> sur le mal des transports est liée à cette activité, et ce particulièrement pour la Prométhazine.

On note aussi une action antiparkinsonienne, liée à cette activité anticholinergique centrale.

#### b - Modifications du système sympathique.

Avec la Prométhazine, on a décrit des cas d'hypotension, engendrés par un effet alpha-adréno-lytique de cette molécule.

D'autres produits au contraire, inhiberaient le recaptage des catécholamines, en entraînant de ce fait une potentialisation de leurs effets.

### 3 - 3 - Propriétés diverses.

- activité antisérotonine.

- activité orexigène pour la Cyproheptadine = PERIACTINE\* et la Doxylamine = MEREPRINE\*.

- activités anesthésique locale et anti-prurigineuse. Certains anti H<sub>1</sub> possèdent des propriétés anesthésiques locales supérieures à celles de la procaine. Ainsi, la Prométhazine est particulièrement active ; mais les doses nécessaires à cette action sont

plus élevées que celles utilisées pour l'action antihistaminique.

- propriétés antitussives périphériques : les anti H<sub>1</sub> inhibent la bronchoconstriction qui accompagne le réflexe de toux, résultant de la stimulation des récepteurs de l'arbre trachéobronchique. Cette action, bien qu'inférieure aux antitussifs centraux morphiniques, les potentialise. On citera en particulier

la Prométhazine = PHENERGAN\*,

l'Oxoméazine = THERALENE\*,

la Méquitazine = PRIMALAN\*.

Remarque : l'Oxoméazine existe également sous forme d'un sirop : THERALENE PECTORAL\*, où associée à la codéthyline, à l'éphédrine et à l'acétate d'ammonium, elle est indiquée dans le traitement des toux non productives.

De même la Dexchlorphéniramine est associée à divers principes actifs dans le sirop POLARAMINE PECTORAL\*.

### **3 - 4 - Autres propriétés des anti H<sub>1</sub> sur les phénomènes allergiques. (tableau 19)**

Certains anti H<sub>1</sub> ont des propriétés d'inhibition de la libération d'histamine ; ainsi, le Kétotifène = ZADITEN\* inhibe la dégranulation des basophiles et des mastocytes. Il en est de même à dose plus forte pour la Prométhazine = PHENERGAN\*, la Chlorphéniramine = POLARAMINE\*.

Tableau 19.

DCI	inhibition de la dégranulation mastocytaire
Terfénadine	-
Astémizole	-
Kétotifène	+
Loratadine	-
Cétirizine	certains médiateurs
Méquitazine	±

Récemment, on a pu démontrer que ces produits agissaient non seulement sur l'histamine, mais aussi sur d'autres médiateurs.

Ainsi la Loratadine = CLARITYNE\*, s'oppose à la libération du LTC<sub>4</sub>. Le Kétotifène = ZADITEN\* inhibe l'activité anti-adhérente du LTC<sub>4</sub> au verre pour les leucocytes d'asthmatiques.

Ces deux molécules ainsi que la Terfénadine = TELDANE\*, s'opposent au bronchospasme provoqué par une injection de PAF chez le cobaye.

Dans le tableau suivant (tableau 20), on peut voir notées les principales propriétés anti-allergiques reconnues par les différents tests aux anti H<sub>1</sub>.

**Tableau 20.**

(d'après A. Pradalier, D. Vincent, J. Dry)

**QUELQUES EXEMPLES DES ACTIVITES ANTI-ALLERGIQUES DES ANTI H<sub>1</sub>**

- Kétotifène inhibe la dégranulation mastocytaire.
- Kétotifène inhibe la captation du calcium par les mastocytes.
- Kétotifène inhibe la réaction cutanée au PAF.
- Kétotifène inhibe l'activité anti-adhérente du LTC<sub>4</sub>.
- Hydroxyzine inhibe la libération d'histamine.
- Cétirizine inhibe la libération d'histamine et PGD<sub>2</sub>, activités non décrites pour Terfénadine et Astémizole à ce moment.
- Cétirizine inhibe la migration des éosinophiles.
- Loratadine inhibe partiellement le bronchospasme induit par le PAF.
- Loratadine n'inhibe pas le bronchospasme induit par LTC<sub>4</sub>.
- Loratadine a une activité anticholinergique.
- Terfénadine inhibe partiellement le bronchospasme induit par le PAF.
- Méquitazine et Cétirizine inhibent la réaction cutanée à la protéine A.

#### 4 - INDICATIONS.

Découverts depuis plus de 40 ans, les antihistaminiques sont bien connus des praticiens, et de très nombreux produits sont commercialisés.

Leurs indications découlent bien sur de leurs propriétés pharmacologiques déjà évoquées.

L'histamine jouant un rôle essentiel dans la pathogénie des réactions allergiques, notamment de type I de la classification de Coombs et Gell, ces médicaments y trouvent un terrain de choix.

C'est donc surtout dans le traitement des rhinites allergiques, dans les formes papulo-oedémateuses des dermatoses allergiques (urticaire, prurit, eczéma), et dans les manifestations locales des piqûres d'insectes que ces produits sont le plus indiqués.

Cependant nous détaillerons également leurs autres utilisations.

##### 4 - 1 - Maladies allergiques.

Les grandes indications des antihistaminiques H<sub>1</sub>, concernent les réactions allergiques se manifestant par des phénomènes exsudatifs. Ils exercent une action symptomatique ; ils ne modifient pas la réaction antigènes-anticorps, et laissent agir les autres médiateurs que l'histamine, dont le rôle est souvent considérable.

Notons en outre, que les effets centraux de certains d'entre eux, peuvent être un plus dans la suppression des signes de la maladie (exemple : le prurit).

Ces produits n'auront pas d'intérêt dans les situations exigeant une action rapide et intense. Ils ne seront donc en aucun cas le traitement des manifestations sévères (choc, oedème laryngé) qui nécessitent l'emploi de corticoïdes voire d'adrénaline par voie générale ou locale. Dans ces cas, ils auront juste une action symptomatique complémentaire.

Avant de détailler les indications des anti H<sub>1</sub>, il est utile de dire que ces produits sont d'action limitée dans le traitement de l'asthme, du fait de la multiplicité des facteurs

impliqués, mis à par le Kétotifène, de par ses propriétés stabilisantes du mastocyte et du polynucléaire basophile.

Cependant, l'apparition de nouvelles molécules non sédatives et dénuées d'effets anticholinergiques, a fait réviser cette notion.

Ainsi, des expériences récentes, ont montré l'action de la Terfénadine dans la prévention du bronchospasme induit par l'exercice, et par l'inhalation d'histamine ou d'allergènes.

Nous reviendrons d'ailleurs plus loin, sur l'utilisation de ces produits dans la maladie asthmatique.

#### 4 - 1 - 1 - LES RHINITES ALLERGIQUES.

La rhinite allergique est une congestion de la muqueuse nasale induite par un contact antigénique, et caractérisée cliniquement par la triade : éternuements, rhinorrhée, obstruction nasale.

##### a - Les pollinoses saisonnières (rhumes des foins).

La rhinorrhée, le larmoiement et le prurit oculaire sont favorablement influencés par les antihistaminiques. En revanche, leur efficacité est moindre sur la toux et les éternuements pouvant s'y associer.

L'importance de l'action dépendra d'une congestion nasale modérée, d'un faible taux de pollen, et d'un temps d'exposition peu prolongé.

Leurs effets sont nuls sur les polypes naso-sinusiens, souvent rencontrés dans ces pathologies.

##### b - Les rhinites perannuelles non polliniques.

Elles cèdent assez bien aux antihistaminiques auxquels il est intéressant d'associer des amines sympathomimétiques : Exemples :

DENORAL\*  
RINUTAN\*

D'autres associations sont actuellement en cours de recherche.

Des anti H<sub>1</sub> ont été testés par voie nasale, et on a pu montrer que la Chlorphéniramine intra-nasale était efficace contre les éternuements, le prurit et l'hypersécrétion induits par l'histamine.

En revanche, l'obstruction nasale a été peu améliorée.

Il est encore trop tôt pour connaître l'avenir de ce type de traitement, d'autant plus que la tolérance n'est pas excellente (irritation).

Hormis les manifestations respiratoires de l'allergie, les symptômes cutanés sont également de bonnes indications des anti.H<sub>1</sub>.

#### 4 - 1 - 2 - LES DERMATOSES ALLERGIQUES ET SURTOUT LES FORMES PAPULO-OEDEMATEUSES.

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> sont actifs sur la démangeaison, l'érythème et le prurit de l'urticaire aigu, que celui-ci soit d'origine alimentaire, médicamenteuse ou autre. Leur efficacité vis à vis des urticaires chroniques physiques, (exemples : urticaire au froid, dermographisme) est moindre. En effet, dans l'urticaire aigu, l'histamine semble être le médiateur essentiel, alors que dans les urticaires chroniques, les médiateurs sont plus nombreux, et encore imparfaitement connus.

L'action de ces médicaments, est en outre favorable dans les prurits allergiques, notamment de l'eczéma. Notons qu'ils n'ont généralement pas d'action dans les eczémas de contact, à l'inverse des eczémas atopiques.

Il faut savoir que dans le traitement de ces dermatoses allergiques, les antihistaminiques H<sub>1</sub> ne sont souvent qu'une thérapeutique d'appoint, dont la composante sédatrice sera parfois bénéfique, notamment pour le prurit (ainsi l'Hydroxyzine sera plus particulièrement indiquée).

Les anti H<sub>1</sub> seront relativement efficaces dans les formes bénignes d'oedème de Quincke, en association à une injection de corticoïdes.

En revanche, il seront insuffisants dans ses formes graves, (dyspnée par oedème laryngé, chute tensionnelle) nécessitant sympathomimétiques, corticoïdes et le transfert du malade dans un service de réanimation.

#### 4 - 1 - 3 - LES MANIFESTATIONS LOCALES DES PIQURES D'INSECTES.

Les anti H<sub>1</sub> ne seront pas efficaces dans les réactions générales de nature allergique, mis à part des antihistaminiques d'action rapide (Dexchlorphéniramine) injectés par voie intra-musculaire ou intra-veineuse, en complément de l'adrénaline.

#### 4 - 1 - 4 - LES REACTIONS ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES.

Ces produits seront actifs vis à vis des réactions cutanées urticariennes, ou des réactions sériques. Tous les médicaments peuvent provoquer une urticaire, les plus fréquemment incriminés sont les suivants :

- les médicaments anti-infectieux : sulfamides antibactériens, antibiotiques (pénicilline) ;
- les antalgiques et les anti-inflammatoires (acide acétyl salicylique, glafénine, antipyrine, phénylbutazone, phénacétine, pyramidon) ;
- les médicaments histamino-libérateurs (bêta-bloquants, dextran...) ;
- les anticoagulants, les hormones d'origine animale (ACTH, insuline, extraits thyroïdiens), les produits de contraste, ...

Comme on l'a déjà mentionné, l'action des anti H<sub>1</sub> vis à vis des réactions générales est nulle.

#### 4 - 1 - 5 - LE PRURIT DE LA MALADIE SERIQUE.

En revanche, les anti H<sub>1</sub> seront sans action sur les autres symptômes de la maladie, notamment la fièvre et les manifestations articulaires.

#### 4 - 1 - 6 - LES EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS DE DESENSIBILISATION UTILISANT POLLENS, VENINS D'HYMENOPTERES.

La désensibilisation spécifique est un traitement préventif de l'allergie. Son mécanisme d'action est imparfaitement connu, mais son efficacité a été prouvée dans la mesure où l'indication a été correctement posée.

Le médecin utilise des allergènes purifiés, qui sont injectés à dose progressive, et par voie sous cutanée.

C'est un traitement qui se poursuit sur plusieurs années, au rythme moyen d'une à deux injections par mois.

La désensibilisation se fait toujours au cabinet médical, où le patient restera une trentaine de minutes après l'injection ; en effet, des incidents peuvent survenir, pouvant parfois aller jusqu'au choc anaphylactique. Mais le plus souvent, on observera uniquement une simple recrudescence de la symptomatologie, par exemple, lors d'une augmentation un peu trop rapide des doses. Les antihistaminiques H<sub>1</sub> seront efficaces face à ces réactions, aussi bien préventivement que curativement en cas de surdosage.

On pourra les utiliser seuls ou associés à un corticoïde (CELESTAMINE\*).

#### 4 - 1 - 7 - LES CONJONCTIVITES ALLERGIQUES.

L'oeil, en raison de sa situation superficielle sur le visage est au contact des pneumallergènes. De plus, il se sensibilise très facilement.

La conjonctivite allergique est de loin la plus fréquente des allergies oculaires. Elle est souvent associée à une rhinite allergique.

Les anti H<sub>1</sub> sont indiqués dans le traitement de ces conjonctivites.

Notons que des études récentes, ont montré l'existence de récepteurs H<sub>1</sub> au niveau oculaire, ce qui a relancé l'intérêt de l'utilisation des antihistaminiques sous forme de collyre, pour le traitement des manifestations allergiques oculaires.

Ainsi, par exemple, un collyre à base de Chlorphéniramine, inhibe le prurit obtenu par instillation d'histamine dans le sac conjonctival.

#### 4 - 2 - Autres indications.

Divers effets latéraux des antihistaminiques ont reçu une utilisation thérapeutique.

##### 4 - 2 - 1 - LE MAL DES TRANSPORTS.

L'action sur le mal des transports reste un grand succès des anti H<sub>1</sub> de synthèse.

Dans cette indication on utilise surtout la Prométhazine = PHENERGAN\*. Leur efficacité est liée à leurs propriétés anticholinergiques. En pratique, on les utilise une demi heure avant le départ ; leur efficacité est supérieure dans le mal de l'air, que dans celui de la mer.

Des expériences ont prouvé leur supériorité dans cette indication, face aux atropiniques et aux phénothiazines.

Les anti H<sub>1</sub> de nouvelle génération, qui ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique, seront évidemment inefficaces dans le traitement des nausées du mal des transports.

#### 4 - 2 - 2 - HYPNOTIQUE.

La somnolence est un effet indésirable fréquent des antihistaminiques classiques, ayant conduit à les prescrire au cours des troubles du sommeil.

Citons surtout dans cette indication la Prométhazine = PHENERGAN\*, l'Alimémazine = THERALENE\*, la Doxylamine = MEREPRINE\*.

L'existence de ces spécialités sous diverses formes galéniques, (comprimés, gouttes buvables, sirop) permet d'adapter aisément la posologie.

Il existe des associations avec des benzodiazépines, des barbituriques ou du méprobamate.

Ces produits vont diminuer la durée du sommeil paradoxal, proportionnellement à leur posologie.

Exemples :

diminution de 16,3% avec 50mg de Prométhazine ;

diminution de 11,4% avec 200 mg de Prométhazine.

#### 4 - 2 - 3 - PREMEDICATION ET ANESTHESIE.

Ils sont utilisés dans ces indications grâce à leurs propriétés sédatives et anticholinergiques.

La prémédication à l'anesthésie, peut être définie comme l'administration avant intervention, de produits destinés à prévenir ou à réduire les effets indésirables des anesthésiques, et à provoquer un certain degré de sédation.

De plus, les réactions de type anaphylactique sont fréquentes lors de l'induction de l'anesthésie. Aussi l'emploi des anti H<sub>1</sub> a été préconisé pour tenter de les prévenir.

Les anti H<sub>1</sub> sont également utiles pour la prévention d'accidents réflexes lors d'explorations endoscopiques (fibroscopie bronchique), ou d'actes opératoires (ponction de plèvre) en association à d'autres médicaments (anticholinergiques...).

4 - 2 - 4 - LEURS EFFETS ANTIEMETIQUES les rendent utiles dans le traitement du syndrome de Ménière, bien que cette indication leur soit discutée. Il semble que leur efficacité serait plutôt la conséquence d'une activité pharmacologique complémentaire : vasodilatation, antisérotonine.

Pour ce qui est des vomissements dus à la grossesse, le bénéfice thérapeutique est sérieusement diminué par les risques tératogènes.

#### 4 - 2 - 5 - ANTIMIGRAINEUX.

Au cours de cette affection, les vaisseaux sanguins sont dilatés par des médiateurs endogènes comme l'histamine ou les prostaglandines.

Mais le rôle des antihistaminiques H<sub>1</sub> dans le traitement de la migraine semble limité. Des études ont été réalisées, et n'ont pas apporté de résultats consistants. C'est surtout l'action antisérotonine, plus qu'anti histaminique, qui est utile dans le traitement de cette pathologie.

#### 4 - 2 - 6 - OREXIGENES.

Deux anti H<sub>1</sub> sont utilisés pour leurs propriétés orexigènes. Il s'agit de la Cyproheptadine = PERIACTINE\* et de la Doxylamine = MEREPRINE\*.

Utilisés surtout chez l'enfant sous forme de sirops, des études ont prouvé leurs effets bénéfiques sur la courbe de croissance, et sur la courbe pondérale.

#### 4 - 2 - 7 - ANTITUSSIFS.

Grâce à leurs propriétés antitussives, les antihistaminiques se retrouvent associés à des corticoïdes, des anti-pyrétiques, des expectorants, dans des spécialités dont il est difficile d'évaluer la véritable efficacité.

Leur action bénéfique sur la toux, peut être dépréciée par leurs propriétés anticholinergiques, qui rendent les sécrétions bronchiques visqueuses, et gênent l'expectoration.

Ainsi, après avoir détaillé l'ensemble des indications de ces médicaments, on peut dire que leur action, prévue initialement comme traitement des maladies allergiques, déborde très largement cette pathologie. Les anti H<sub>1</sub> de nouvelle génération, quant à eux, étant des composés très spécifiques des récepteurs H<sub>1</sub>, restent uniquement indiqués dans les pathologies allergiques.

#### 5 - EFFETS SECONDAIRES.

A dose thérapeutique, tous les antihistaminiques provoquent des effets secondaires. Certaines statistiques leur donnent une fréquence assez élevée de 20 à 50%. Ils sont généralement mineurs, et disparaîtront à l'arrêt du traitement.

Cependant, dans certains cas, ils pourront nécessiter son interruption.

Cette différence dans la survenue et la sévérité des effets secondaires, dépend de plusieurs facteurs :

- la molécule utilisée ;
- la dose prescrite ;
- la voie d'administration ;
- la susceptibilité individuelle.

### 5 - 1 - Effets sur le système nerveux central.

Ce sont les effets les plus communs aux différents produits. Pour une même molécule, ils vont varier d'un sujet à l'autre. Le plus souvent, on note une somnolence, une difficulté à se concentrer, une diminution des réflexes, une asthénie, une confusion. Les effets sédatifs sont particulièrement marqués avec les dérivés de la Phénothiazine et de l'Ethanolamine.

Des vertiges ou des incoordinations motrices sont plus rarement rencontrés.

Pour éviter ces effets on peut :

- diminuer la posologie ;
- prendre le produit le soir ;
- utiliser un antihistaminique récent : TELDANE\* ; ZYRTEC\* ; VIRLIX\* ; CLARITYNE\*.

En effet, ces nouvelles molécules ne sont pas liposolubles, donc ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. De ce fait elles ne seront pas sédatives, ou du moins provoqueront une somnolence comparable à celle engendrée par un placebo. On peut cependant remarquer que cette absence d'effet sédatif, peut parfois être un désavantage pour certains patients, notamment ceux souffrant de prurit lors d'urticaire ou de dermatose atopique.

A l'inverse, chez certaines personnes et surtout chez les nourrissons on notera des phénomènes d'excitation à type de céphalées, agitation, insomnies, nervosité.

On a pu décrire des phénomènes convulsifs qui sont souvent dus à une intoxication.

Ces effets sur le système nerveux central sont potentialisés par l'alcool, les dépresseurs centraux et les IMAO (voir chapitre II-6-1).

### 5 - 2 - Effets liés à l'action anticholinergique.

Beaucoup d'antihistaminiques H1 sont aussi des anticholinergiques de type muscarinique. Ces propriétés entraînent des effets secondaires souvent rencontrés lors d'intoxication aiguë.

Ce sont les effets atropiniques classiques : il s'agit d'incidents :

- digestifs : sécheresse des muqueuses, nausées, constipation.
- bronchopulmonaires : expectoration difficile (ce qui limite leur usage dans l'asthme).
- urogénitaux : impuissance, dysurie, rétention d'urine .
- oculaires : troubles de l'accommodation, aggravation d'un glaucome.
- cardiovasculaires : tachycardie.
- neurologiques : dyskinésie orofaciale, réactions extrapyramidales améliorées par l'Halopéridol.

Remarque : Les rares cas de dyskinésie ont pu être rattachés à l'association au long court d'antihistaminiques et d'alphasympathomimétiques. Ces mouvements involontaires seraient plus fréquents chez les parkinsoniens.

- et enfin mammaires : tarissement de la sécrétion lactée.

Cliniquement, les molécules récentes (Terfénadine, Astémizole, Cétirizine) sont dépourvues d'effets anticholinergiques.

### 5 - 3 - Réactions d'hypersensibilité et d'idiosyncrasie.

Des érythèmes divers, des purpura, des urticaires ou des dermites de contact ont pu être observés lors d'utilisation en usage externe, et particulièrement sur des lésions cutanées, de spécialités anti H1. Une grande prudence doit être observée vis à vis des pommades ou liniments à base d'antihistaminiques, particulièrement chez les allergiques.

Des manifestations allergiques ont également été observées en cas d'usage oral ou parentéral. Le rôle histamino-libérateur de ces médicaments pourrait être impliqué dans ces réactions (urticaire notamment).

Les phénothiazines exposent à des phénomènes de photosensibilisation, ainsi que la Tripolidine = ACTIDILON\*, et ce quelque soit la voie d'administration. On évitera donc de les prescrire en période ensoleillée.

### 5 - 4 - Autres effets indésirables.

- Intolérance digestive : l'incidence de ces troubles digestifs peut être diminuée en administrant ces produits au cours d'un repas.

- Modifications tensionnelles.

- Exceptionnellement on peut observer de graves troubles sanguins à type d'anémie hémolytique, de leucopénie, d'agranulocytose (Prométhazine, Diphénhydramine), de thrombopénie.

- Action tératogène.

### **5 - 5 - Surdosage.**

Bien que ces produits aient une marge de sécurité relativement élevée, les intoxications aiguës ne sont pas rares. En effet, ce sont des médications largement prescrites. Ils seront fréquemment responsables d'accidents chez les jeunes enfants, car le pronostic est d'autant plus sévère que le sujet est jeune.

Le principal danger est constitué par leurs effets centraux : convulsions, hallucinations, incoordinations.

Le syndrome de l'intoxication est comparable à celui provoqué par l'atropine (tachycardie, fièvre, rétention d'urine, pupille dilatée). On peut même aller jusqu'à la dépression respiratoire, et particulièrement avec les dérivés des phénothiazines. La mort pourra survenir au bout de 2 à 18 heures.

Il n'existe pas de traitement spécifique ; il sera uniquement symptomatique ; on pratiquera un lavage d'estomac, une rééquilibration ionique et le maintien des fonctions végétatives (respiratoires et circulatoires).

### **5 - 6 - Tolérance aux antihistaminiques pris au long court.**

Ce phénomène est discuté, bien que l'on ait noté une diminution des effets sur le système nerveux central, de ces médicaments pris au long court.

De même, des expériences ont montré une baisse de l'inhibition du test cutané aux allergènes ou à l'histamine, par la prise prolongée d'antihistaminiques.

Cet effet n'est pas lié à une baisse de la concentration plasmatique en principe actif. On peut penser qu'il s'agit d'un changement de nombre de récepteurs, ou d'une modification de la fixation sur ces récepteurs.

De tels effets ne semblent pas se produire avec les antihistaminiques récents.

## **6 - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES. INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES.**

### **6 - 1 - Interactions médicamenteuses.**

Elles sont dues aux propriétés anticholinergiques et centrales de certains antihistaminiques H<sub>1</sub> (tableau 21).

On a également rapporté une interaction entre la Dexchlorphéniramine = POLARAMINE\* ou la Diphénhydramine = ALLERGA\* avec les catécholamines. Ces deux antihistaminiques inhibent le recaptage et potentialisent les effets des catécholamines.

Les inducteurs enzymatiques (Phénobarbital,...) par activation des microsomes hépatiques, accélèrent la dégradation de certains antihistaminiques.

**Tableau 21 :**  
**Interactions médicamenteuses concernant les anti H1 présentant des propriétés centrales et/ou anticholinergiques.**

Substances associées aux antihistaminiques	Effet produit
<ul style="list-style-type: none"> <li>. alcool</li> <li>. dépresseurs centraux               <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypnotiques</li> <li>- tranquillisants</li> <li>- neuroleptiques</li> <li>- analgésiques centraux</li> </ul> </li> </ul>	Potentialisation de l'action dépressive centrale
Anticholinergiques <ul style="list-style-type: none"> <li>. atropine, scopolamine</li> <li>. antispasmodiques de synthèse</li> <li>. antidépresseurs tricycliques</li> <li>. IMAO</li> <li>. Antiparkinsoniens type Artane*</li> <li>Parkinane*</li> <li>. Disopyramide</li> </ul>	Potentialisation de l'action anticholinergique
Parasympathomimétiques et inhibiteurs des cholinestérases : <ul style="list-style-type: none"> <li>- chlorure d'ambénonium, bromure de néostigmine, bromure de pyridostigmine</li> <li>. iodure d'ecothiopate.</li> </ul>	Antagonisme vis à vis de l'action parasympathomimétique
Anticoagulants oraux	Diminution de l'efficacité
<ul style="list-style-type: none"> <li>. PAS + Prométhazine</li> <li>ou PAS + Diphénhydramine</li> </ul>	Diminution et ralentissement de l'absorption gastrique

### 2 - 3 - Incompatibilités physicochimiques.

Les antihistaminiques qui présentent une réaction basique, sont incompatibles avec les médicaments acides : Héparine, succinate de Chloramphénicol, hémisuccinate d'Hydrocortisone.

En cas de mélange avec certaines substances, on observe un trouble ou un précipité (tableau 22).

**Tableau 22 :**  
**Exemples d'incompatibilités physicochimiques concernant les antihistaminiques.**

	<i>Incompatibilités</i>
Prométhazine	Aminophylline Benzylpénicilline Chloramphénicol (succinate) Chlorothiazide Dimenhydrinate Héparine Hydrocortisone (succinate) Nitrofurantoïne Phénobarbital sodique Phénytoïne Phosphate sodique de prednisolone Thiopental sodique Produits de contraste iodés : diodone, adipiodone, dérivés de la méglumine
Chlorphéniramine	Calcium (chlorure) Noradrénaline Pentobarbital Produits de contraste iodés : adipiodone, méglumine et dérivés
Bromphéniramine	Produits de contraste iodés : méglumine et dérivés, adipiodone, iosefamate

## 7 - CONTRE-INDICATIONS.

Certaines contre-indications des antihistaminiques H<sub>1</sub> sont dues à leur action anticholinergique. Il s'agit de :

- l'hypertrophie prostatique.
- le glaucome par fermeture de l'angle.
- l'obstruction urinaire ou digestive.
- la myasthénie.
- l'association aux IMAO et aux anticholinergiques.

Certains, comme la Terfénadine = TELDANE\* et l'Astémizole = HISMANAL\* se distinguent des autres par l'absence de propriétés anticholinergiques.

D'autres contre-indications sont dues à l'action allergisante des antihistaminiques H<sub>1</sub> :

- Hypersensibilité à la molécule choisie (c'est exceptionnel).
- Les lésions cutanées contre-indiquent la voie externe. On préfère la voie générale pour le traitement des prurits.

## 8 - PRECAUTIONS D'EMPLOI.

### 8 - 1 - La femme enceinte.

Pour la plupart des antihistaminiques, aucun travail ne permet d'affirmer leur innocuité sur le fœtus.

Seuls les dérivés des propylamines sont en principe autorisés.

Pour les dérivés de la diéthylénediamine (DOMISTAN\*), une action tératogène est prouvée chez l'animal, ce qui les contre indique chez les femmes enceintes.

La Prométhazine (PHENERGAN\*) expose à des risques si on l'administre avant

l'accouchement.

Pour ce qui est des anti H1 les plus récents, leurs effets sur la grossesse ne sont pas encore déterminés à ce jour. Il ne semble pas exister d'effet tératogène, cependant leur utilisation pendant la grossesse est déconseillée, en attendant de plus larges études.

### **8 - 2 - L'enfant.**

On déconseille leur prescription chez les enfants de moins de cinq ans, étant donné leur sensibilité, soit dans le sens dépressif, soit plus souvent dans le sens d'une stimulation du système nerveux central (insomnie, nervosité, voire convulsions).

### **8 - 3 - L'insuffisant hépatique.**

Les phénothiazines sont déconseillées dans ces situations, à cause de leur toxicité hépatique potentielle.

### **8 - 4 - L'épilepsie.**

Les anti H1 à forte dose sont susceptibles d'être épiléptogènes, ce qui les contre indiquerait dans ces situations.

### **8 - 5 - Facteur ethnique.**

Il semble qu'il existe une différence de sensibilité aux anti H1 entre les races, due à un facteur génétique.

Ainsi au Japon, la Méquitazine (PRIMALAN\*) est proposée en comprimés à 3 mg, alors qu'en France on les trouve à 5 mg.

### **8 - 6 - Concueteurs de véhicules.**

Du fait de la somnolence induite par de nombreux antihistaminiques, on déconseillera leur utilisation chez les conducteurs de véhicules, ou chez les personnes exerçant une profession nécessitant une forte attention.

**TROISIEME PARTIE :  
PATHOLOGIES ALLERGIQUES DES VOIES  
RESPIRATOIRES.**

## **I - LES RHINITES.**

### **1 - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.**

Premier segment de l'arbre respiratoire, le nez tient une place importante dans la régulation de la respiration, et tout obstacle situé au niveau des fosses nasales retentit sur les poumons et sur la conformation anatomique de la cage thoracique.

En communication avec l'oreille moyenne par la trompe d'Eustache et avec les sinus crâniens et faciaux, toute modification hypertrophique de la muqueuse nasale peut retentir sur ses cavités, et favoriser l'apparition d'un processus infectieux.

Les fosses nasales, à côté de leurs fonctions olfactives, jouent un rôle prépondérant dans diverses fonctions :

- la respiration ;
- la phonation ;
- l'audition.

### **2 - GENERALITES SUR LES RHINITES.**

Les rhinites allergiques sont parmi les affections les plus fréquemment rencontrées en pratique médicale courante, surtout au printemps. Un français sur dix en serait atteint.

Elles sont provoquées par l'exposition de la muqueuse nasale à des allergènes inhalés, généralement des pollens ou des poussières de maison, causant une hypersécrétion de mucus, un gonflement de la muqueuse et une irritation.

La rhinite allergique se caractérise cliniquement par la triade :

- éternuements souvent en salves parfois prolongées ;
- rhinorrhée variable dans son abondance au cours de la journée ;
- obstruction nasale, surtout dans les formes chroniques, gênant le sommeil.

Eternuements et rhinorrhée claire sont des symptômes précoces, puis ce sont les signes d'obstruction qui par la suite tiendront le devant de la scène.

### 3 - PHYSIOPATHOLOGIE.

Le phénomène responsable de cette symptomatologie est comme nous l'avons déjà vu, la dégranulation des cellules cibles avec libération de médiateurs, action déclenchée par un conflit allergique. L'effet de l'histamine libérée va durer une dizaine de minutes, puis elle sera relayée par les leucotriènes, le PAF, et autres métabolites de l'acide arachidonique, dont l'action sera plus intense et plus longue.

Les mastocytes sont présents à trois niveaux différents :

- \* mastocytes libres dans la lumière nasale qui joue un rôle déclenchant de la réaction ;
- \* mastocytes intra-épithéliaux ;
- \* mastocytes situés dans la sous muqueuse, qui sont les plus nombreux.

Mais les autres cellules effectives de la réaction d'hypersensibilité sont également impliquées dans ce phénomène.

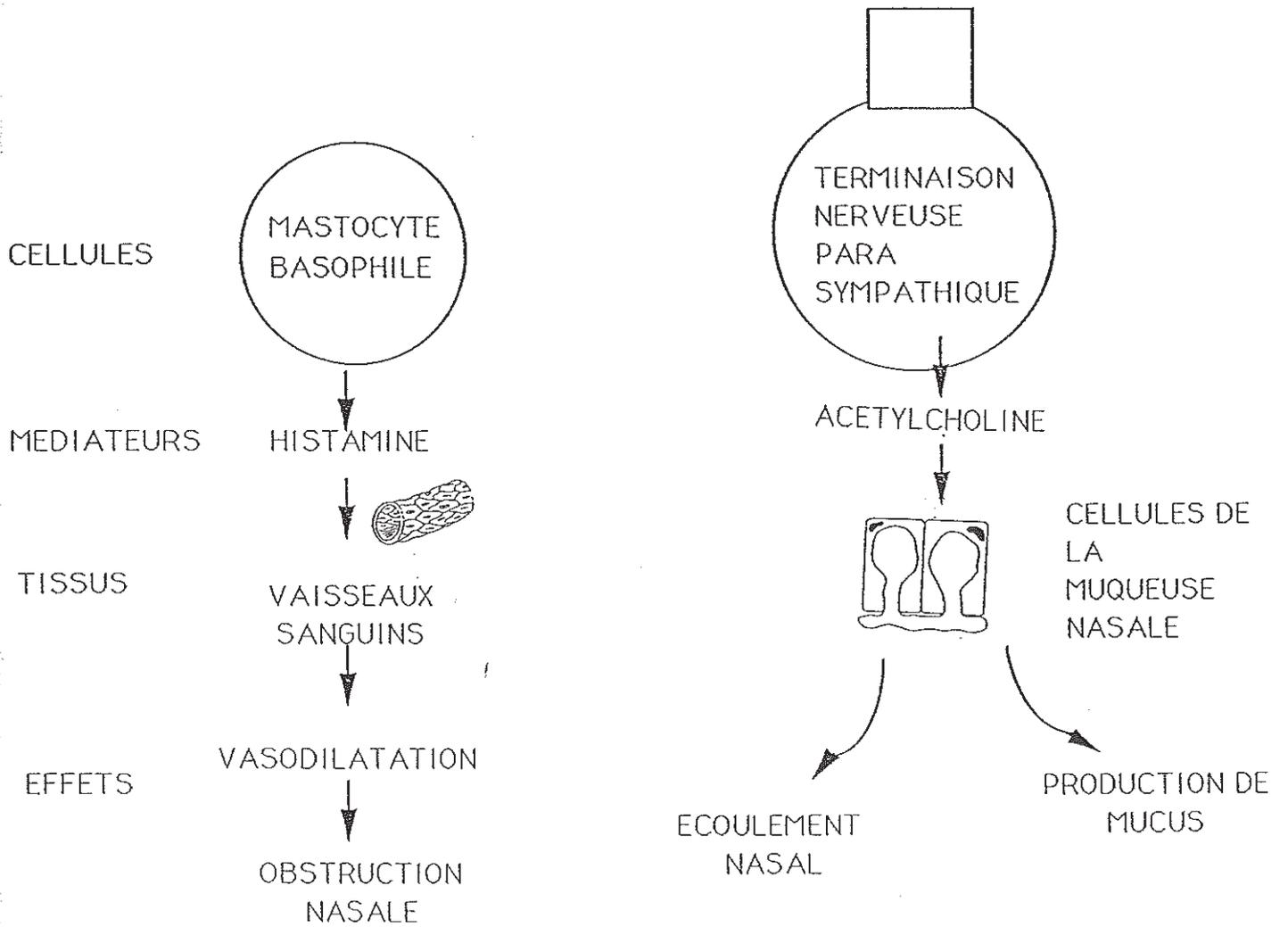
Au cours de ces rhinites allergiques, peuvent exister des facteurs associés, qui vont augmenter et pérenniser les réactions symptomatiques.

Parmi ces facteurs, l'hyper-réactivité nasale non spécifique intervient de façon prépondérante. Dans ce cas, le facteur déclenchant sera représenté par la température, l'humidité, le tabac, la pollution atmosphérique...

Cette libération de médiateur provoquera vasodilatation, oedème muqueux et hypersécrétion de mucus. Il s'en suivra une rhinorrhée et une obstruction nasale.

Il s'y ajoute des éternuements, des sensations de brûlures nasales et de prurit dus à la stimulation des terminaisons nerveuses parasympathiques, présentes au niveau de la muqueuse (figure 48).

\* Figure 48 :  
Pharmacologie de la rhinite.



#### 4 - LES DIFFERENTES FORMES DE RHINITES.

Il existe deux grands types de rhinites allergiques :

- la rhinite pollinique à composante allergique indiscutable ;
- la rhinite apériodique qui regroupe des étiologies variées.

##### 4 - 1 - La rhinite pollinique.

C'est une rhinoconjonctivite due à une allergie pollinique. On l'appelle également :

- rhinite allergique saisonnière ;
- rhinite saisonnière ;
- rhume des foins ;
- ou plus justement pollinose.

C'est la manifestation la plus typique et la plus courante de l'atopie, elle a beaucoup été étudiée.

Le risque de développer une rhinite dépend d'une prédisposition génétique, et du degré d'exposition aux pollens avec une capacité de sensibilisation élevée (herbe, bouleau). En conséquence, la fréquence du rhume des foins varie considérablement d'un lieu à l'autre.

Bien que beaucoup de cas se développent à l'âge scolaire et chez l'adulte jeune, la maladie peut aussi débiter chez des sujets d'âge mûr.

Cliniquement, on retrouve la triade symptomatique déjà décrite, qui représente les symptômes les plus ennuyeux pour la majorité des patients. Mais certains peuvent souffrir en outre de démangeaisons dans les yeux, et d'autres troubles comme l'asthme, surtout la nuit, la position couchée aggravant les difficultés respiratoires.

Notons qu'en l'absence d'asthme déclaré, la bronchoréactivité de sujets souffrant d'une rhinite allergique est souvent accrue par rapport à celle de sujets témoins.

Un autre symptôme plutôt gênant est un prurit intense du voile du palais.

Des courbatures, des douleurs et une fièvre modérée peuvent se surajouter.

Les crises vont se répéter plusieurs fois dans la journée, entraînant une fatigue physique et psychique.

D'autres manifestations peuvent éventuellement être associées : sinusite, manifestations dermatologiques. Plus rarement, on notera une allergie alimentaire, notamment aux miels contenant les pollens auxquels le malade est allergique.

Cette rhinite allergique apparaît au cours de la saison pollinique, en France de mai à juillet (figure 49).

#### **4 - 2 - La rhinite perannuelle.**

Celle-ci regroupe :

- les rhinites allergiques non polliniques ;
- les rhinites non allergiques ;
- les intolérances à l'aspirine ;
- les rhinites vasomotrices.

La rhinite perannuelle peut être définie comme une maladie engendrant deux ou trois des symptômes suivants :

- crise d'éternuement ;
- hypersécrétion séromuqueuse ou muqueuse ;
- obstruction nasale due à un important mucus.

Cette affection est due à une réaction allergène-IgE au sein de la muqueuse nasale, qui se traduit par une réaction inflammatoire intriquée à la réaction allergique.

Les antécédents familiaux sont nuls.

Il n'y a pas dans ces cas là, d'exacerbation saisonnière.

\* Figure 49 :

## Calendrier des principaux pollens allergènes en France.

Espèces pneumallergènes	JAN.	FEV.	MAR.	AVR.	MAI	JUIN	JUIL.	AOÛ.	SEP.	OCT.	NOV.	DEC.
GRAMINEES (Fam. Graminacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
PLATANE (Fam. Platanacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
PLANTAINS (Fam. Plantaginacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
COMPOSEES (Fam. Composacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
CHENOPODES (Fam. Chénopodiacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
RUMEX (Fam. Polygonacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
PARIETAIRE (Fam. Urticacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
MARRONNIER (Fam. Hippocastanées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
AMARANTES (Fam. Amarantacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
MURIER (Fam. Moracées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
OLIVIER (Fam. Oléacées)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
MIMOSA (Fam. Légumineuses)												
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D

REMARQUE : Il est important de préciser que ces symptômes se présentent à l'occasion chez tous les individus, surtout le matin, et la différence entre la normalité et la non normalité est incertaine.

Il semble ainsi raisonnable de réserver le diagnostic de rhinite perannuelle, pour les sujets qui souffrent de symptômes nasaux plus d'une heure par jour, sur plusieurs jours.

#### 4 - 2 - 1 - LA RHINITE ALLERGIQUE NON POLLINIQUE.

##### \* étiologie.

Dans ce conflit allergène-IgE, les allergènes seront le plus souvent des acariens de la poussière de maison, des phanères d'animaux ou des moisissures.

Des réactions d'hypersensibilité retardée pourront également intervenir.

##### \* clinique.

La clinique est comparable à celle de la pollinose, hors la périodicité. Les accès d'éternuement disparaissent, l'obstruction nasale par contre devient permanente, l'écoulement est épais, muqueux ou mucopurulent.

Cette forme de rhinite pourra être accompagnée d'asthme ou de conjonctivite allergique.

Lorsque la rhinite persiste des mois voire des années, elle peut devenir très invalidante. Parmi les complications les plus fréquentes, il faut indiquer une sinusite chronique, une perte d'audition, une toux chronique par drainage postérieur des sécrétions.

#### 4 - 2 - 2 - LA RHINITE NON ALLERGIQUE.

Malgré la présence d'éosinophiles dans les sécrétions nasales, aucun facteur allergique n'est mis en évidence dans cette affection.

Elle se caractérise par sa fréquence, et son traitement qui doit impérativement passer par la corticothérapie.

Elle touche surtout les femmes adultes entre 25 et 40 ans ; sa clinique ressemble à celle déjà décrite, la présence de polypes nasaux et de sinusite est plus constante.

Cette rhinite représente au moins le tiers des rhinites perannuelles ; elle peut être associée à la rhinite allergique.

#### 4 - 2 - 3 - L'INTOLERANCE A L'ASPIRINE.

Cette affection est beaucoup plus rare que les précédentes. La prise du médicament chez le sujet allergique déclenche une rhinite, un asthme, une urticaire ou une polypose nasale.

Cette intolérance serait due à une modification du métabolisme de l'acide arachidonique.

#### 4 - 2 - 4 - LA RHINITE VASOMOTRICE.

Elle serait due à une hyper-réactivité nasale à toute une série d'agresseurs de l'environnement, et non corrélée à des facteurs allergiques.

Le risque majeur est constitué par l'obstruction nasale. Cette rhinite survient surtout chez l'adulte.

On parlera de rhinite vasomotrice quand on n'aura pas pu prouver le diagnostic des autres rhinites allergiques et perannuelles.

#### **4 - 3 - La rhinite allergique de l'enfant.**

La rhinite allergique n'existe guère avant l'âge de trois ans.

Elle diffère des formes rencontrées chez l'adulte, et se manifeste par :

- un état de coryza permanent ;
- un écoulement séro muqueux ;
- une obstruction nasale obligeant l'enfant à pratiquer une respiration buccale ;
- une bronchite associée ;
- un prurit nasal.

Cette rhinite pourra se compliquer d'otites à répétition ou d'une atteinte des sinus.

#### **5 - EPIDEMIOLOGIE DES RHINITES.**

Leur prévalence varie selon de nombreux facteurs : génétiques, géographiques, environnementaux.

La fréquence de la pollinose est essentiellement fonction de la quantité de pollens contenue dans l'atmosphère. Ainsi par exemple en Scandinavie, où la quantité de pollens est faible, le pourcentage de sujets polliniques est moins élevé qu'en France. En outre, des études épidémiologiques ont montré que 2 à 15% des sujets de race caucasienne ont une rhinite pollinique ; sa fréquence est également importante chez les Asiatiques et les Africains.

Le sexe masculin est plus fréquemment touché que le sexe féminin, et par ailleurs il existe des variations en fonction de l'âge (tableau 23) : les rhinites sont rares avant 5 ans et après 60 ans. Il est probable que la fréquence de l'affection augmente après 15 ans.

**Tableau 23 :**  
**Aspects cliniques des rhinites.**

	rhinite allergique	rhinite non allergique avec éosinophiles	intolérance à l'aspirine	rhinite vasomotrice
âge d'apparition (1)	5 - 35 ans	5 - 60 ans	5 - 70 ans	Adulte
rhinorrhée	++++	++++	au début	faible
éternuements	++++	++	rare	rare
prurit nasal	++++	++	rare	rare
congestion	variable	0 à ++	++++	+++
anosmie	rare	rare	++++	variable
polypes nasaux	rare	rare	++++	rare
sécrétions nasales				
- éosinophiles	+ à +++	+++	++++	0
- neutrophiles (2)	rare	rare	rare	souvent+
sinusite	0 à ++	rare	++++	0 à +++
hyper-réactivité bronchique non spécifique	++++	0	asthme souvent	?
traitement	anti H <sub>1</sub> corticoïdes Cromoglycate	corticoïdes	corticoïdes	anti H <sub>1</sub>

(1) âge moyen (des exceptions existent)

(2) en dehors de toute surinfection

## 5 - DIAGNOSTIC.

Quel que soit le type de rhinite, le diagnostic repose toujours sur la mise en évidence de la triade symptomatique classique : éternuements, rhinorrhée, obstruction nasale, voire d'autres signes comme le larmoiement ou le prurit nasal.

Le second volet du diagnostic reposera sur le bilan allergologique, qui doit être très rigoureux. Il comprend une recherche des antécédents personnels et familiaux et des tests cutanés.

La recherche des antécédents est très importante. Ainsi par exemple, un nourrisson dont les deux parents ont la même manifestation allergique, aura entre 60 et 80% de risques de développer une affection atopique. Celui qui n'aura aucun parent atopique n'aura que 5 à 15% de risques.

Les tests cutanés quant à eux, vont permettre d'identifier les allergènes responsables. Ils sont effectués par injection intra-dermique de différents antigènes standardisés, à différentes dilutions (poussières de maison, pollens de graminées, acariens, plumes..). Le choix des allergènes peut être partiellement guidé par l'interrogatoire.

L'examen ORL, au moyen d'une rhinoscopie et d'une radiographie des sinus, sera utile. Il permettra d'éliminer toute cause infectieuse, mécanique ou iatrogène dans la genèse de la rhinite. Dans la rhinite perannuelle, cet examen permettra la mise en évidence d'une polypose, ainsi que d'une muqueuse blanc grisâtre, humide et recouverte d'un écoulement muqueux. Au contraire, dans la pollinose, la rhinoscopie nous montrera une muqueuse rouge et turgescente.

La cytologie nasale permettra de montrer la présence d'éosinophiles dans les sécrétions, pour différencier les rhinites à éosinophiles des rhinites vasomotrices. Ce signe pourra toutefois être masqué par une surinfection bactérienne.

L'investigation se poursuit par le dosage des IgE spécifiques par le RAST (Radio Allergo Sorbent Test) et des tests d'exposition nasale, qui apporteront la preuve formelle de la rhinite allergique.

Nous retiendrons que l'interrogatoire fait 80% du diagnostic, avec une enquête sur l'environnement (animaux, tabagisme, environnement professionnel et domestique...) et la recherche d'antécédents familiaux.

## 7 - CONCLUSION.

Comme on l'a déjà évoqué, de nombreuses affections à type d'otites, sinusites, asthme, pharyngites sont souvent associées aux rhinites. Il s'ensuit qu'il peut survenir des complications comme par exemple des infections bactériennes, des apnées du sommeil...

Une banale rhinite peut donc rapidement devenir invalidante, d'où la nécessité de mettre en oeuvre un traitement adapté.

La thérapeutique peut agir à tous les niveaux des étapes du mécanisme allergique :

- au niveau de la liaison antigène-anticorps : c'est le cas de l'éviction des allergènes, de la désensibilisation ;
- en empêchant la dégranulation = Kétotifène et Cromoglycate de sodium ;
- les anti H<sub>1</sub> et les corticoïdes quant à eux, seront les seuls produits efficaces une fois les médiateurs libérés.

Dans la quatrième partie de ce travail, nous allons donc nous efforcer de mettre en évidence l'intérêt des antihistaminiques dans le traitement de ces pathologies.

## II - L'ASTHME.

### 1 - DEFINITION.

L'asthme relève de causes très diverses, mais c'est un syndrome bien dessiné dans ses caractères cliniques comme dans ses caractères fonctionnels.

C'est une affection caractérisée par une hyper-réactivité des voies aériennes à divers stimuli, et se manifestant par une obstruction des voies aériennes, dont la sévérité varie au cours du temps, sous l'effet d'un traitement ou spontanément.

A ce syndrome, s'associe un bronchospasme, un oedème du chorion bronchique et une hypersécrétion bronchique.

On s'est rendu compte qu'une desquamation des cellules de l'épithélium bronchique s'associait à cette triade classique : oedème-hypersécrétion-bronchospasme. Il s'ensuit une mise à nue de la muqueuse ; les terminaisons nerveuses sous muqueuses sont ainsi plus proches de la lumière, et seront de ce fait beaucoup plus sensibles à différents stimuli.

L'asthme touche 5,6% de la population.

### 2 - ETIOLOGIES.

L'étiopathologie de l'asthme fait intervenir de multiples facteurs dont voici les principaux :

- réaction de type immédiat avec libération de médiateurs bronchoconstricteurs et chimiotactiques ;
- réaction de type semi retardé ;
- réaction de type inflammatoire ;
- rôle du système cholinergique ;
- présence d'une hyper-réactivité bronchique ;
- blocage des récepteurs bêta adrénérgiques et prédominance des actions médiées

par les récepteurs alpha.

L'allergie est la principale cause de l'asthme : 60 à 70 % des malades présentent au moins une réponse immédiate significative à un allergène.

Chez l'enfant l'asthme est presque toujours allergique ; chez l'adulte l'allergie coexiste avec d'autres causes : l'infection, les facteurs endocriniens et psychiques.

### 3 - LA MALADIE ASTHMATIQUE.

- L'asthme vrai ou extrinsèque est dû à des allergènes provenant de l'extérieur : pollens, graminées, poussières de maison, moisissures...

Dans ce cas, les IgE sériques sont élevées, et les tests cutanés sont positifs. On le rencontre plus souvent chez l'enfant et l'adulte jeune.

- Dans l'asthme dit intrinsèque, il n'y a pas d'allergènes extérieurs connus, le taux d'IgE est normal, les tests cutanés sont négatifs. Il se manifeste surtout à l'âge adulte.

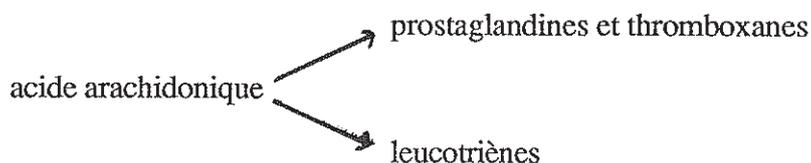
- Signalons l'existence d'asthme professionnel survenant au contact prolongé de certains produits. Il n'y a alors aucune prédisposition allergique.

- Il existe des bronchites dites asthmatiformes, où l'élément allergique est absent ou insignifiant. Ces bronchites sont fréquentes chez le jeune enfant et se caractérisent par d'importantes sécrétions bronchiques.

### 4 - PHYSIOPATHOLOGIE. (figure 50)

Le déclenchement de la symptomatologie présente un caractère multifactoriel. Ces facteurs ont cependant le plus souvent une cible commune : le mastocyte, dont la dégranulation va libérer de nombreux médiateurs chimiques responsables du bronchospasme :

- Médiateurs membranaires.



- Médiateurs granulaires.

histamine → oedème, bronchoconstriction

kinines → attirent les cellules sécrétrices de facteurs bronchoconstricteurs.

Mais la bronchosténose de l'asthmatique ne se réduit pas au bronchospasme. L'oedème et l'hypersécrétion viennent ajouter leurs effets.

Les conséquences de cette sténose sont importantes : l'asthmatique ayant à remplir son poumon au travers de bronches plus ou moins obstruées doit "tirer" beaucoup sur ses plèvres. Ceci accroît le travail ventilatoire et exerce un effet fâcheux sur le coeur, et peut être à l'origine de certaines morts subites de l'asthmatique.

La régulation de la bronchomotricité chez l'asthmatique est assurée par deux voies :

\* nerveuse : sympathique et para sympathique.

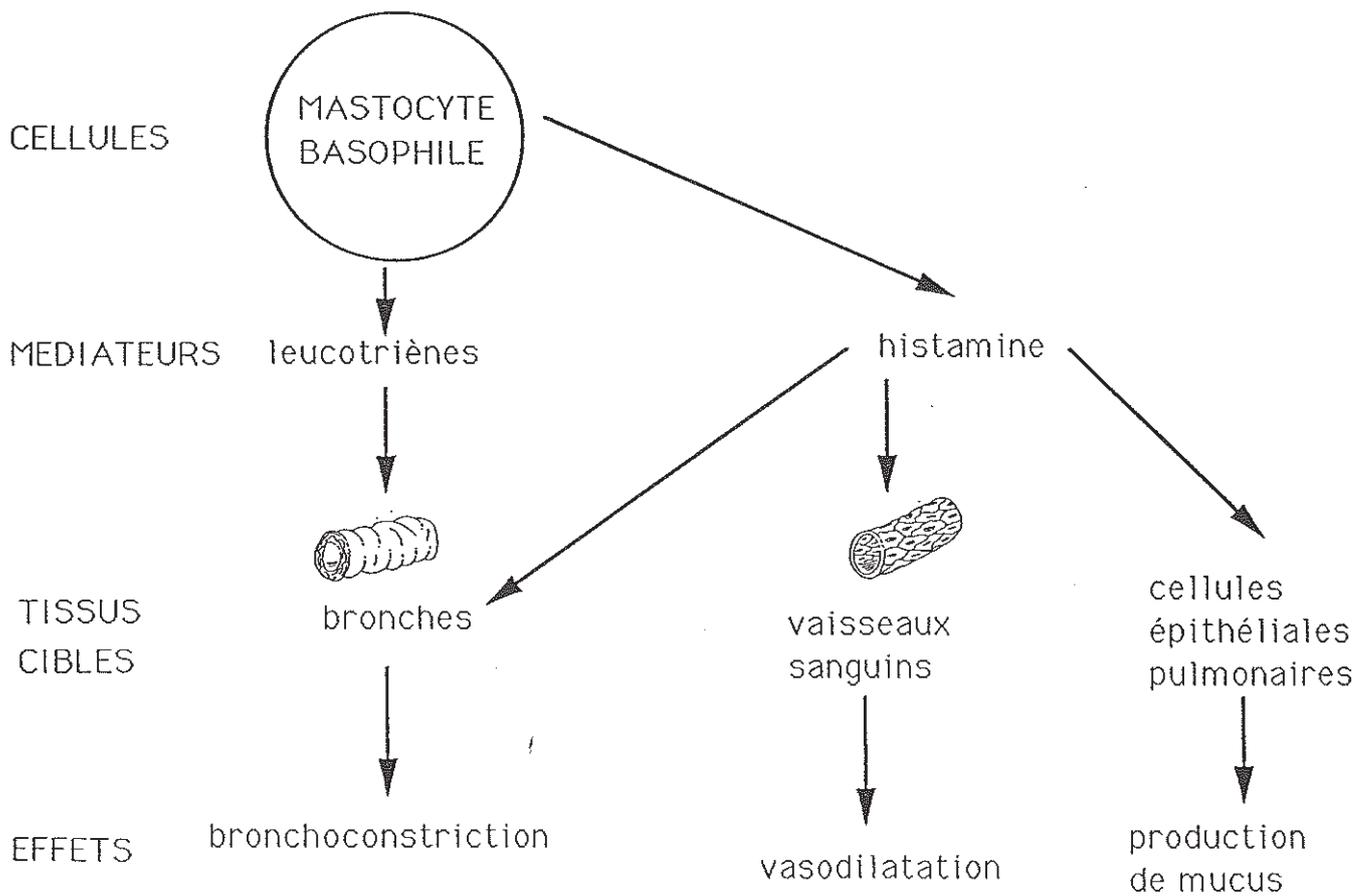
L'activité vagale de l'asthmatique est particulièrement vive, et provoque la bronchoconstriction.

Le système sympathique au contraire provoquera un relâchement des muscles lisses.

\* humorale : cette régulation fait intervenir l'AMPc et le GMPc.

Les agents bronchodilatateurs, générateurs d'AMPc intracellulaire vont inhiber la libération des médiateurs.

Figure 50 :  
Pharmacologie de l'asthme.



## 5 - CLINIQUE.

### 5 - 1 - La crise d'asthme.

C'est la manifestation clinique classique.

Elle survient le plus souvent le soir ou la nuit, et peut être précédée de prodromes (céphalées, prurit cutané par exemple).

Après une quinte de toux sèche, le malade va présenter des sibilants. Au bout d'une dizaine de minutes, il ramène une expectoration visqueuse et la crise s'estompe.

Il persiste une sensation de fatigue une fois la crise terminée. Il peut même rester quelques sibilances après une crise forte.

### 5 - 2 - Evolution.

L'asthme peut apparaître aussi bien chez l'enfant que l'adulte jeune, ou même chez les femmes après la ménopause.

Le plus souvent l'asthme est une maladie de la vie entière. On ne peut la faire disparaître, on se contente d'en calmer les symptômes.

### 5 - 3 - Formes particulières de l'asthme.

- Asthme de l'enfant qui prend souvent le masque d'une bronchite dyspnéisante.
- Asthme d'effort.
- La trachéite spasmodique qui a une participation psycho affective marquée.
- Les formes graves :
  - . attaque d'asthme : répétition pluriquotidienne des crises pendant plusieurs jours.
  - . état de mal asthmatique : aggravation de la crise qui s'intensifie et évolue vers l'asphyxie. Il s'agit d'une véritable urgence médicale avec nécessité d'admission en service de réanimation.

## 6 - DIAGNOSTIC.

Le diagnostic n'est en général pas difficile du fait du caractère sibilant des crises, de leur prédominance vespero nocturne et de leur caractère le plus souvent spontané.

Il sera confirmé par des examens complémentaires :

- radio du thorax ;
- gaz du sang ;
- dosage des IgE ;
- spirographie.

## III - AUTRES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES RESPIRATOIRES.

### 1 - LA POLYPOSE NASALE.

Il s'agit d'une dégénérescence bénigne oedémateuse du chorion de la muqueuse pituitaire nasosinusienne.

Elle se caractérise par la présence uni ou bilatérale de polypes dans les fosses nasales et cavités sinusiennes.

Remarque : la polypose nasale peut être l'expression d'une maladie générale (mucovisidose par exemple).

Ces polypes ont été rapportés à une infection ou à une allergie.

Les polypes d'origine infectieuse se caractérisent par la présence de neutrophiles, une sécrétion purulente et l'inefficacité des stéroïdes. Ceux d'origine allergique présentent une éosinophilie nasale, une sécrétion seromuqueuse et une sensibilité aux corticoïdes.

Ils peuvent être associés à une intolérance à l'aspirine et à un asthme intrinsèque.

Il est possible qu'une réaction médiée par les IgE et une libération d'histamine soient à la base de la formation de ces polypes, mais nos connaissances à ce sujet sont encore trop incomplètes pour pouvoir répondre avec certitude.

## **2 - L'OTITE SECRETRICE.**

Elle se caractérise par la présence d'un épanchement dans l'oreille moyenne.

Il semble là aussi, que l'allergie nasale puisse contribuer au mauvais fonctionnement de la trompe d'Eustache et aux pathologies de l'oreille moyenne, mais actuellement, nous manquons de données pour l'affirmer

## **3 - LA SINUSITE.**

Cette affection est souvent associée aux rhinites allergiques.

Les sinus et les cavités nasales communiquent par un orifice ou ostium. Ainsi, toute inflammation des cavités nasales peut obturer l'ostium, et empêcher la communication entre les sinus et le nez.

## **4 - LA BRONCHITE ALLERGIQUE.**

Elle diffère de l'asthme car le spasme y est absent ; seuls subsistent l'oedème et l'hypersécrétion. On la distingue des bronchites infectieuses car elle ne s'accompagne pas de fièvre ni de crachats purulents. En outre, les antibiotiques seront inactifs sur cette affection.

## **5 - LA TRACHEITE ALLERGIQUE.**

Elle est plus courante chez l'enfant et est dominée par une toux très importante, rebelle aux médicaments habituels.

## **6 - LA LARYNGITE ALLERGIQUE.**

Dans ce cas, c'est l'oedème qui prédomine. S'il est situé bas, c'est la laryngite sous-glottique, très grave, qui obstrue les voies respiratoires et peut être mortelle par asphyxie ; il s'agit d'une urgence médicale.

Si l'oedème est situé plus haut, la gravité est moindre. La crise se manifeste par une toux rauque et quinteuse, une aphonie, une gêne respiratoire. Elle se calmera en faisant respirer au malade une atmosphère humide, et en lui administrant quelques calmants ou antihistaminiques.

## **7 - LES PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE.**

On regroupe sous ce terme les cas de pneumopathies de mécanisme immunologique où l'antigène est soit inhalé, soit présent dans les bronches mêmes. C'est pourquoi on préfère ce terme à celui d'alvéolite allergique extrinsèque.

On les classe en trois grandes catégories, selon qu'on les observe dans le cadre de :

- la pathologie agricole :

- Exemples :
- la maladie du poumon fermier ;
  - la maladie des éleveurs d'oiseaux.

- la pathologie industrielle :

Exemple : l'aspergillose allergique.

- la pathologie iatrogène :

Exemples : - manifestations pleuropulmonaires déclenchées par la nitrofurantoïne.

Toutes ces affections impliquent dans leur genèse des mécanismes immunologiques se situant à mi-distance entre l'hypersensibilité immédiate et l'hypersensibilité retardée de type tuberculinique.

Leur traitement sera surtout prophylactique, par éviction de l'allergène responsable.

**QUATRIEME PARTIE :  
UTILISATION THERAPEUTIQUE DES  
ANTI H<sub>1</sub>.**

## **I - CHOIX D'UN ANTIHISTAMINIQUE DANS LE TRAITEMENT DES RHINITES ALLERGIQUES.**

### **1 - INTRODUCTION.**

Dès que le diagnostic d'une rhinite allergique est clairement posé, le traitement doit être entrepris pour permettre une sédation rapide de la symptomatologie.

Dans tous les cas, la meilleure solution est de réaliser l'éviction de l'allergène responsable : éviter les séjours à la campagne ; supprimer les tapis et les tentures, véritables "nids à poussière" ; renoncer à un animal domestique ; proscrire un aliment non toléré...

Elle demeure le moyen thérapeutique le plus rationnel et elle correspond d'ailleurs à l'adage médical classique : "mieux vaut prévenir que guérir".

Malheureusement, l'éviction n'est pas toujours possible, et particulièrement dans les polysensibilisations.

Le traitement de fond de ces manifestations allergiques passera uniquement par la désensibilisation spécifique. Celle-ci ne sera pas évoquée dans cette étude.

Le traitement symptomatique sera donc souvent indispensable.

## 2 - PLACE DES ANTIHISTAMINIQUES H<sub>1</sub>.

Les anti H<sub>1</sub> sont les plus anciens et les mieux connus des médicaments anti-allergiques.

Parmi les manifestations allergiques, la rhinite est une de celle où leur action s'est montrée la plus régulièrement évidente.

Une place de choix revient donc à ces produits dans le traitement de ces affections.

Ils constituent un traitement symptomatique efficace des rhinites polliniques et des rhinites allergiques perannuelles, mais ils n'amélioreront guère les rhinites non allergiques et la polypose nasale. Il en est de même pour le Kétotifène, anti H<sub>1</sub> particulier.

Comme on l'a déjà évoqué, leur efficacité est quasi constante sur le larmolement, le prurit oculaire ou la rhinorrhée ; elle est moindre sur la toux et les éternuements associés.

L'intérêt de ces médicaments dans les syndromes respiratoires polliniques tient à deux raisons :

- ces manifestations sont des accidents d'hypersensibilité humorale avec libération de médiateurs. ( on connaît leur inefficacité dans les syndromes d'hypersensibilité cellulaire liés à un processus cytotoxique).

- il s'agit de syndromes allergiques purs, sans participation du moins au début, d'un facteur neuropsychique ou infectieux.

La manifestation pollinique est ainsi "l'affection histaminique par excellence" (J. Charpin).

Nous disposons d'un grand nombre de molécules anti H<sub>1</sub> (tableau 24), qui doivent répondre aux nécessités d'efficacité et d'innocuité, aux exigences de durée d'action, de facilité d'emploi et d'absence d'effets secondaires, nécessaires à une bonne thérapeutique ambulatoire symptomatique, d'une affection bénigne mais éprouvante.

**Tableau 24 :**  
**Quelques anti H<sub>1</sub> utilisés par voie orale pour la rhinite allergique.**

MEDICAMENT	POSOLOGIE USUELLE CHEZ L'ADULTE	FORMES (1)
Bromphéniramine (DIMEGAN*)	4 mg toutes les 4-6 heures	cp à 4 mg
Dexchlorphéniramine (POLARAMINE*)	2 mg toutes les 4-6 heures	cp à 2 mg
Carbinoxamine (ALLERGEFON*)	4-8 mg toutes les 8 heures	cp à 2 mg
Clémastine (TAVEGYL*)	1-2 mg toutes les 12 heures	cp 1 mg
Diphénhydramine (ALLERGA*)	25-50 mg toutes les 6-8 heures	cp 60 mg
Alimémazine (THERALENE*)	5-10 mg toutes les 6 heures	cp 5 mg
Méquitazine (PRIMALAN*)	5 mg toutes les 12 heures	cp 5 mg
Oxoméazine (DOXERGAN*)	10-20 mg toutes les 12 heures	cp 10 mg
Prométhazine (PHENERGAN*)	25 mg 1 fois par jour	cp 25 mg
Astémizole (HISMANAL*)	10 mg 1 fois par jour	cp 10 mg
Terfénadine (TELDANE*)	60 mg toutes les 12 heures	cp 60 et 120 mg
Cétirizine (ZYRTEC*, VIRLIX*)	10 mg 1 fois par jour	cp 10 mg
Loratadine (CLARITYNE*)	10 mg 1 fois par jour	cp à 10 mg

(1) D'autres formes et d'autres dosages existent sur le marché.

### 3 - PRESCRIPTION D'UN ANTI H<sub>1</sub>.

La prescription d'un anti H<sub>1</sub> est quotidienne pour un allergologue.

Aucun n'est comparable à l'autre. Ils diffèrent entre eux par leur pharmacocinétique, leurs effets indésirables, leurs propriétés complémentaires anti-allergiques.

Pour une spécialité donnée, telle propriété sera considérée en fonction de la situation pathologique comme un effet indésirable, ou au contraire comme un effet bénéfique utile pour le traitement recherché.

Deux facteurs limitent la thérapeutique anti H<sub>1</sub>:

- la toxicité de certains composés pouvant limiter leur utilisation chez le nouveau-né, les personnes âgées...
- la somnolence qui gêne la vie sociale, est source d'accidents de la route...

Depuis de nombreuses années on s'est efforcé de trouver une substance douée d'un maximum de pouvoir anti H<sub>1</sub>, tout en étant dépourvue d'effets secondaires importants.

Dans cette étude, nous tenterons de démontrer quelle spécialité anti H<sub>1</sub> sera la plus indiquée dans telle ou telle situation.

Pour cela nous séparerons les antihistaminiques classiques et les antihistaminiques dits de nouvelle génération. Ces derniers se caractérisent par l'absence de propriétés sédatives.

### 3 - 1 - Les anti H1 de nouvelle génération.(tableau 25)

Il s'agit, dans l'ordre d'apparition sur le marché, des molécules suivantes :

PRIMALAN* :	Méquitazine
HISMANAL* :	Astémizole
TELDANE* :	Terfénadine
CLARITYNE* :	Loratadine
ZYRTEC* }	Cétirizine
VIRLIX* }	

A l'intérieur de cette liste on subdivise les molécules en troisième et quatrième générations. La Loratadine et la Cétirizine appartiennent à cette quatrième génération.

Notons tout de suite l'intérêt de la Terfénadine et la Méquitazine, qui n'appartiennent à aucun tableau des substances vénéneuses, et pourront donc relever du conseil officinal.

La Méquitazine se rapproche des antihistaminiques "classiques" par ses effets atropiniques, et le fait qu'elle franchit la barrière hémato encéphalique.

Cependant, des études cliniques et l'expérience pratique ont démontré que la fréquence des effets sédatifs était bien moindre avec la Méquitazine qu'avec les anti H1 classiques, aux posologies usuelles.

C'est pourquoi nous la classons dans les molécules dites de nouvelle génération.

Ces molécules récentes, mise à part la Méquitazine, comme nous venons de le voir, bien que n'appartenant pas à la même famille chimique d'antihistaminiques, ont toutes en commun l'absence d'effets déprimeurs du système nerveux central, et ceci parce qu'elles ne franchissent pas la barrière méningée, et n'interfèrent donc pas avec la neurotransmission histaminergique. Elles n'agissent que sur les récepteurs à l'histamine périphériques.

Tableau 25 :  
Les anti H1 de la nouvelle génération.

DCI	Spécialité	Activité sédatrice	Activité anti-cholinergique	Activité inhibitrice de la dégranulation des mastocytes	T 1/2	propriétés annexes	tableau des substances vénéneuses	forme galénique
Astémizole	HISMANAL*	0	0	0	18 jours	orexigènes	C	comprimé
Cétirizine	ZYRTEC- VIRLIX*	0	0	+	10 heures	anti-allergiques	C	comprimé
Loratadine	CLARITYNE*	0	0	+	2 et 12 heures	anti-allergiques	C	comprimé
Méquitazine	PRIMALAN*	0	+	+	>12 heures		-	comprimé et suspension buvable
Terféndadine	TELDANE*	0	0	+	16 heures		-	comprimé et suspension buvable

Ces antihistaminiques se caractérisent également par une spécificité élevée pour les récepteurs H<sub>1</sub>, et une absence d'accoutumance pharmacologique.

Tous sont très actifs sur le soulagement des symptômes de la rhinite allergique ; la Méquitazine se distingue par son efficacité sur l'obstruction nasale, symptôme sur lequel les anti H<sub>1</sub> ont la réputation d'être peu actifs.

### 3 - 1 - 1 - ABSENCE D'EFFETS CENTRAUX.

Tous sont dénués d'effets dépresseurs sur le système nerveux central ; leur utilisation n'entraînera donc ni de sédation, de somnolence, de fatigue, ni d'altération des performances visuo-motrices et psycho-motrices.

Si des effets se manifestent, leur fréquence est comparable à celle observée avec un placebo.

Cette absence d'effets secondaires sur la vigilance est d'un grand intérêt et permettra sans problème leur prescription :

- à des conducteurs de véhicules ;
- à des personnes dont la profession exige une attention importante ;
- à des enfants d'âge scolaire, d'autant plus que la période de symptomatologie coïncide souvent chez des enfants ou des adolescents, avec la fin d'une année d'étude et aux examens scolaires ;
- à certaines personnes âgées particulièrement sensibles à l'effet dépresseur central des anti H<sub>1</sub> classiques.

Il s'ensuit également que ces molécules pourront être associées à l'alcool et aux dépresseurs du système nerveux central, sans risque de potentialisation de leurs effets, ce qui représente un intérêt supplémentaire.

Cet avantage se conçoit particulièrement lors de traitements au long cours, car on sait tous que la consommation d'alcool pendant un traitement médicamenteux n'est pas rare.

La même remarque peut être faite pour tous les dépresseurs du système nerveux central, dont la large utilisation est bien connue.

Ceci permet donc d'étendre davantage la "gamme" des malades susceptibles de recevoir des anti H<sub>1</sub>, sans risque.

### 3 - 1 - 2 - EFFETS ANTICHOLINERGIQUES.

Ces spécialités, mis à part la Méquitazine, présentent l'intérêt supplémentaire de ne pas posséder de propriétés anticholinergiques, apanage classique des premiers antihistaminiques.

Ils n'entraîneront donc pas d'effets secondaires atropiniques souvent gênants (sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation...).

Ces molécules ont l'avantage de pouvoir être prescrites à certaines catégories de malades dont les pathologies étaient contre-indiquées avec les anti H<sub>1</sub> classiques : adénome de prostate, glaucome en particulier.

De nombreux médicaments ont des effets anticholinergiques. En cas d'association avec un anti H<sub>1</sub>, il est donc intéressant de disposer de ces molécules dénuées d'effet atropinique. En cas de prescription concomitante, il n'y aura pas de risque de potentialisation de ces effets. Les principaux médicaments sont les IMAO, les antidépresseurs tricycliques, les antispasmodiques (Exemple : Tiémonium = VISCERALGINE\*).

Mais on peut également noter tous les antiparkinsoniens anticholinergiques (Trihexyphénydyle = ARTANE\*, Bipéridène = AKINETON RETARD\*, Tropatépine = LEPTICUR\*) ; les antiulcéreux anticholinergiques (Pirenzépine = GASTROZEPINE\*) ; certains antidiarrhéiques (Diphénoxylate + atropine = DIARSED\*).

Ceci est donc un avantage non négligeable dans le traitement des rhinites allergiques, chez des patients présentant des pathologies et des traitements associés.

On peut également remarquer que ces produits pourront être administrés à des patients porteurs de lentilles cornéennes, chez qui un tarissement des sécrétions lacrymales pourrait être très préjudiciable.

### 3 - 1 - 3 - AUTRES CARACTERISTIQUES.

Mis à part ces deux points communs (absence d'effets sur le système nerveux central ; absence d'action anticholinergique sauf pour la Méquitazine) ces molécules ont chacune des caractéristiques propres, qui leur confèrent une certaine spécificité.

#### a - Cas particulier de l'Astémizole.

Cette molécule se distingue des autres par sa très longue durée d'action ; celle-ci persiste même après arrêt du traitement. Cette caractéristique peut être utile dans des cas où le malade ne peut prendre régulièrement son traitement : voyage, oubli, hospitalisation ... Le patient continuera à être protégé pendant quelques jours.

En revanche, cette longue durée d'action sera un inconvénient pour réaliser des tests allergologiques cutanés à lecture immédiate. En effet, ceux-ci pourront rester négatifs jusqu'à 4 voire 6 semaines après l'arrêt de ce médicament, ce qui empêchera temporairement les explorations allergologiques in vivo ; le dosage des IgE spécifiques ne sera bien sûr par influencé.

Il sera donc nécessaire d'interrompre le traitement par HISMANAL\* longtemps avant le test, quitte à le relayer par un anti H<sub>1</sub> à durée d'action courte, qui ne sera arrêté que quelques jours avant l'exploration.

Ainsi, l'Astémizole sera particulièrement indiqué pour un usage chronique, et non pour un soulagement ponctuel d'un des symptômes d'une rhinite allergique.

b - Anti H<sub>1</sub> et pédiatrie.

On a déjà évoqué l'intérêt des anti H<sub>1</sub> non sédatifs pour des enfants scolarisés.

La mise à disposition du praticien d'une nouvelle génération d'anti H<sub>1</sub> sélectifs, sans effet significatif sur le système nerveux central est donc un progrès incontestable.

On notera ici l'intérêt de la Terfénadine, anti H<sub>1</sub> non sédatif pouvant être administré à l'enfant, et son existence sous forme d'une suspension à usage pédiatrique. Son innocuité due à une marge thérapeutique élevée, est un avantage supplémentaire de cette spécialité.

L'Astémizole, également disponible sous forme de suspension buvable, est aussi bien tolérée chez l'enfant ; mais nous avons déjà évoqué ses caractéristiques cinétiques qui la distinguent de la Terfénadine.

On peut remarquer que ces deux suspensions buvables contiennent du saccharose, apport dont on tiendra compte en cas de prescription à un enfant diabétique.

La Cétirizine n'existe que sous forme de comprimés ; elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans ; des études sont actuellement en cours.

La Méquitazine est également disponible sous forme de sirop, mais elle présente l'inconvénient d'entraîner des effets secondaires atropiniques.

c - Anti H<sub>1</sub> et personnes âgées.

L'absence d'effets indésirables est particulièrement bénéfique chez les personnes âgées chez qui l'on peut craindre une hypertension oculaire, ou un début d'affection prostatique. On comprend donc l'intérêt de ces nouvelles molécules, à l'exception de la Méquitazine, chez ce type de patients.

De même, l'absence de sédation est un avantage non négligeable pour ces personnes souvent très sensibles aux thérapeutiques, et chez qui une altération de la vigilance pourrait être préjudiciable à leur vie quotidienne.

On peut se demander lequel de ces antihistaminiques de nouvelle génération sera le plus intéressant.

Notons ici l'intérêt de l'Astémizole, et ce pour plusieurs raisons :

- Sa longue demie-vie (plus de 10 jours) permet un oubli, ce qui est fréquent chez ce type de malade souvent polymédicamentés. De plus, la prise d'un seul comprimé par jour facilite l'observance de traitement.

- Sa cinétique n'est pas modifiée en cas d'insuffisances rénale ou hépatique, situations fréquentes chez les personnes âgées.

- L'Astémizole présente en plus la propriété d'être orexigène, et donc d'entraîner une prise de poids dans les premiers mois de traitement. Or, chez les vieillards, on note souvent une perte de poids, due à une perte d'appétit ou plus simplement à un manque de volonté pour la préparation des repas. Ainsi, cette propriété de l'Astémizole souvent considérée comme indésirable, peut dans ces cas précis, être attrayante.

d - Insuffisants rénaux.

Dans les cas sévères, (clairance de la créatinine < 20 ml/mn), on évitera de prescrire la Cétirizine .

Pour les insuffisances modérées (50 ml/mn) il sera nécessaire d'adapter la posologie de la Cétirizine ; de même pour la Loratadine dont la demi-vie est augmentée en cas d'insuffisance rénale.

Pour ce qui est des hémodyalisés, il est souvent difficile de déterminer le devenir de ces molécules. Ainsi, on ne sait pas actuellement si la Terfénadine est dialysable ; la Loratadine ne sera pas totalement épurée ; l'Astémizole peut être prescrite chez l'insuffisant rénal hémodyalysé, sa pharmacocinétique n'en sera pas modifiée.

e - Insuffisants hépatiques.

La Terfénadine pourrait être hépatotoxique. On a en effet rapporté un cas d'hépatite réversible chez une femme, cinq mois après le début du traitement par TELDANE\*.

On préférera donc un autre anti H<sub>1</sub> en cas de pathologie hépatique.

## f- Grossesse et allaitement.

Si l'on doit prescrire un anti H<sub>1</sub> à une femme enceinte, on évitera de donner une molécule récente, bien que les expérimentations animales ne montrent pas d'effet tératogène. Mais nous manquons de données dans l'espèce humaine, vu le manque de recul dont nous disposons actuellement.

L'Astémizole, par précaution, n'est contre indiqué que les trois premiers mois de grossesse.

Pour ce qui est de l'allaitement, on émettra les mêmes restrictions, étant donné le manque de connaissances à ce sujet.

g - Anti H<sub>1</sub> et anxiété.

On a pu observer chez des sujets à tendance dépressive ou anxieux, le développement d'un véritable état dépressif sous l'effet de la Terfénadine, état réversible à la fin du traitement.

On évitera donc la prescription de la Terfénadine chez ce type de patients.

h - Anti H<sub>1</sub> et anticoagulants oraux.

Les antihistaminiques sont très largement liés aux protéines plasmatiques.

Tableau 26.

DCI	liaison aux protéines en %
Astémizole	97%
Terfénadine	>98%
Cétirizine	93%
Loratadine	97 à 99%

En cas de prescription simultanée d'anti H<sub>1</sub> et d'anticoagulants oraux, il y aura un risque de potentialisation des effets anticoagulants par déplacement de ces molécules.

Il sera donc nécessaire d'effectuer une surveillance régulière de la coagulation.

Tous ces anti H<sub>1</sub> de nouvelle génération, présentent en outre l'intérêt de ne pas entraîner de phénomène de tachyphylaxie. Il n'y a pas de tolérance de ces produits pris au long court, ce qui peut être observé avec la Chlorphéniramine, l'Hydroxyzine, la Diphenhydramine, la Cyproheptadine ou la Prométhazine. En effet, l'effet inhibiteur du test cutané à l'histamine, ou à divers allergènes est significativement diminué après 3 semaines de traitement par ces molécules.

Les nouveaux anti H<sub>1</sub> permettront donc une prescription chronique. Ainsi avec l'Astémizole, aucune modification de cet effet inhibiteur n'a été enregistrée après 52 semaines de traitement.

L'intérêt de ces anti H<sub>1</sub> sur les plus anciens tient donc en plusieurs points :

- Prescription possible quand l'absence d'effet sédatif est indispensable .
- Absence d'effet anticholinergique (sauf pour la Méquitazine).
- Prise journalière unique (mis à part la Méquitazine).
- Médication de choix en cas de traitement prolongé.

### 3 - 2 - Les anti H<sub>1</sub> classiques. (tableau 27)

Toutes ces spécialités se caractérisent par l'existence d'effets secondaires plus ou moins gênants :

- Ces antihistaminiques, en franchissant la barrière hémato-encéphalique, provoquent une dépression du système nerveux central, ce qui entraîne somnolence et altération de la vigilance ; cela entraîne des contre-indications, des précautions d'emploi et des interactions médicamenteuses.

- Ils possèdent des effets anticholinergiques également source d'effets secondaires et de contre-indications. Cette propriété est due à leur manque de spécificité pour les récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine, et notamment à leur fixation sur les récepteurs de l'acétylcholine. L'action anticholinergique de ces molécules leur confère cependant un avantage dans le traitement de la rhinorrhée et des rhumes des foins, puisque des anticholinergiques purs (ATROVENT\*) ont prouvé leur efficacité sur ce symptôme.

De plus, leur courte durée d'action (4 à 6 heures en moyenne) nécessite des prises journalières multiples. Pour pallier à cet inconvénient, les laboratoires ont mis au point des formes retards :

Exemples : - chronules de DIMEGAN\* à libération prolongée  
- POLARAMINE REPETAPS\* comprimés à double couche.

Comme on l'a déjà évoqué, ces molécules ne sont pas spécifiques et présentent d'autres activités antagonistes : de la sérotonine ; de la dopamine ; de l'acétylcholine.

Or, dans la réaction allergique, si la majeure partie des symptômes est la résultante de la libération d'histamine, d'autres processus biochimiques et d'autres médiateurs sont impliqués. C'est pourquoi, certains patients, continuent à préférer les anti H<sub>1</sub> classiques aux plus récents, car leur large spectre d'action leur confère des intérêts certains ; et ce d'autant plus qu'il se crée une certaine accoutumance à leurs effets secondaires.

Ainsi, et malgré l'apparition des anti H<sub>1</sub> de nouvelle génération, ces produits sont encore utilisés. Certains d'entre eux ont des caractéristiques propres (voir tableau 27) qui leur confèrent un intérêt particulier.

Tableau 27 :

Les principaux anti H<sub>1</sub> classiques et leurs propriétés pharmacologiques annexes.

DENOMINATION	NOM DE SPECIALITE	ACTION ANTICHOLINERGIQUE	SOMNOLENCE	STIMULATION	ANTIEMETIQUE	AUTRES
Chlorphéniramine	POLARAMINE*	++	+	+	-	
Tripolidine	ACTIDILON*	+	+	+	-	photosensibilisation
Prométhazine	PHENERGAN*	+++	+++	+	++	antiparkinsonien anesthésique local photosensibilisation
Chlorphénoxamine	SYSTRAL*	++	++			anesthésique local antisérotinine
Cyproheptadine	PERIACITINE*	++	++	+	-	anesthésique local antisérotinine orexigène
Bucilazine	APHILAN R*	+	+	-	++	action retard
Bromphéniramine	DIMEGAN*	+	+	-	-	action retard
Oxoméamazine	DOXERGAN*	++	++	-	+	anesthésique local sensibilisant
Doxylamine	MEREPRINE*	+	+	-	+	
Clémastine	TAVEGYL*	-	+	-	-	
Alimémazine	THERALENE*	+	++	-	-	antisérotinine neuroleptique
Carbinoxamine	ALLERGFON*	-	+	-	-	antisérotinine
Hydroxyzine	ATARAX*	+	+	-	+	tranquillisant antiarythmique anesthésique local
Kétotifène	ZADITEN*	-	+	-	-	anti-asthmatique
Histapirrodine	DOMISTAN*	+	+	+	+	anti-anaphylactique anxiolytique léger

### 3 - 2 - 1 - ACTION SEDATIVE.

L'effet hypnogène, plus ou moins important selon la molécule et la susceptibilité individuelle, peut être atténué :

- en diminuant la posologie ;
- par une prise le soir avant le coucher ;
- par une association avec un stimulant central.

Les dérivés des phénothiazines (PHENERGAN\*, DOXERGAN\*) sont les anti H<sub>1</sub> les plus sédatifs.

Cependant, dans certains cas, cet effet peut être recherché voire utile au patient.

Chez des sujets allergiques, présentant en association une rhinite et une dermatose prurigineuse, une action sédatrice sera efficace sur le soulagement du prurit ; notons l'intérêt de spécialités telles que PERIACTINE\* ou TAVEGYL\*. L'ATARAX\* est également intéressant par ses propriétés anti-prurigineuses.

Ces anti H<sub>1</sub> classiques seront utiles aux personnes ayant des difficultés à s'endormir ; d'autant plus que le soulagement des symptômes de la rhinite facilitera également l'endormissement.

Ainsi, la Prométhazine = PHENERGAN\* est intéressante chez les malades dont les crises provoquent et entretiennent l'insomnie.

Pour les sujets présentant des troubles du sommeil, on notera l'intérêt de l'Hydroxyzine qui accélère l'installation du sommeil, et assure à celui-ci un maintien régulier.

En cas de prescription nécessaire d'un anti H<sub>1</sub> sédatif, pour des raisons évoquées ci-dessus, à des sujets porteurs de glaucome ou d'adénome prostatique, on notera l'intérêt du Kétotifène exempt d'effets anticholinergiques.

La Chlorphéniramine, anti H<sub>1</sub> efficace et dont les effets sédatifs sont peu fréquents, présente l'intérêt de pouvoir être délivrée sans ordonnance médicale.

C'est un bon médicament de premier choix pour la rhinite, d'autant plus qu'il est peu coûteux. Chez des patients qui ne toléreraient pas ses effets sédatifs, on pourra essayer un traitement diurne d'un anti H<sub>1</sub> non sédatif (plus onéreux) tout en continuant la POLARAMINE\* le soir.

### 3 - 2 - 2 - SUJETS ANXIEUX.

Chez des patients anxieux, présentant une tendance dépressive, on pourra préférer prescrire l'Histapyrodine = DOMISTAN\* qui pourra parfois éviter la lourde prescription d'un neuroleptique.

On notera aussi l'intérêt de l'Hydroxyzine chez des sujets présentant des troubles psychosomatiques du système cardiaque (palpitations, tachycardie) ou pulmonaire (bronchospasme allergique). Cette spécialité est un excellent tranquillisant qui ne provoque ni toxicomanie, ni ataxie. De plus, sa sécurité d'emploi due à une marge thérapeutique élevée, en fait un produit de choix pour l'usage chronique.

### 3 - 2 - 3 - MALADIE DE PARKINSON.

Nous avons déjà évoqué l'interaction entre les anti H<sub>1</sub> classiques et les antiparkinsoniens anticholinergiques.

Notons cependant l'intérêt de la Prométhazine ; ce produit, bien toléré chez ce type de patient, à l'intérêt supplémentaire de s'opposer aux symptômes de la maladie de Parkinson.

### 3 - 2 - 4 - DIABETE.

Chez un sujet traité par des antidiabétiques oraux, on évitera de lui associer du Kétotifène.

En effet, en cas de prescription simultanée, on a pu noter des cas de thrombocytopénie.

### 3 - 2 - 5 - LES ANTICOAGULANTS.

Il n'est pas inutile de rappeler l'interaction qui existe entre ces médicaments et les molécules à forte liaison aux protéines plasmatiques ; notons cependant que les anti H<sub>1</sub> classiques sont moins fortement liés aux protéines plasmatiques que ceux de la nouvelle génération.

Exemples : Kétotifène : 75%  
Prométhazine : 80%  
Chlorphéniramine : 70%

Il est également important de noter que l'Hydroxyzine est capable de diminuer la coagulation, aussi bien par voie orale que parentérale. On évitera de la prescrire à des patients sous anticoagulants oraux, sans une stricte surveillance.

### 3 - 2 - 6 - PHOTOSENSIBILITE.

Les anti H<sub>1</sub> appartenant à la classe chimique des phénothiaziniques, ainsi que la Tripolidine = ACTIDILON\*, administrés par voie orale ou parentérale, sont susceptibles de provoquer une photosensibilisation au soleil.

Il s'ensuit qu'on évitera de les prescrire en période ensoleillée et à des travailleurs en plein air.

Il faudra également penser à ne pas exposer au soleil les sirops et préparations injectables à base de ces spécialités.

### 3 - 2 - 7 - SUJETS AGES.

La prescription d'un anti H<sub>1</sub> à un sujet âgé pose le problème de sa toxicité : risque d'insuffisances hépatique ou rénale, d'hypertension oculaire, d'adénome prostatique, de constipation...

Pour ces anti H<sub>1</sub> classiques, il faudra toujours tenir compte de leurs propriétés anticholinergiques.

L'Hydroxyzine est un médicament de choix pour les personnes âgées grâce à son innocuité rénale, hépatique, cardiovasculaire et sanguine. En outre, ses propriétés tranquilisantes pourront être utiles chez ce type de patients. Le fait que l'Hydroxyzine se présente sous plusieurs formes galéniques (sirop, comprimés, suppositoires, préparations injectables) est un avantage supplémentaire.

La Prométhazine = PHENERGAN\* sera intéressante notamment dans les états d'agitation liés à certaines psychoses, et dans les états prédémenceux grâce à son action hypnotique.

L'Histapyrodine = DOMISTAN\* a également prouvé son efficacité dans les états prédémenceux des vieillards.

Toujours dans le cas d'une prescription d'un anti H<sub>1</sub> chez une personne âgée, notons l'intérêt de la Cyproheptadine = PERIACTINE\*. Cette spécialité est réputée pour stimuler l'appétit, et on connaît les problèmes d'alimentation voire de dénutrition chez ce type de personnes.

En cas d'insuffisance hépatique, on évitera de donner un anti H<sub>1</sub> de la série des phénothiazines, ces molécules étant hépatotoxiques.

### 3 - 2 - 8 - ANTI H<sub>1</sub> ET PEDIATRIE.

La présence d'un effet sédatif pourra dans certains cas être un avantage (enfant agité, nerveux, présentant des difficultés à s'endormir...)

Certaines molécules sont douées de propriétés anti émétiques, caractéristique parfois utile chez des enfants (PHENERGAN\*, APHILAN R\*).

La Cyproheptadine = PERIACTINE\* sera déconseillée chez le jeune enfant. Il a en effet été rapporté un cas d'intoxication mortelle par ce produit, due aux troubles du rythme cardiaque et de la conduction engendrés par son ingestion. Ces troubles sont comparables à ceux constatés lors d'intoxication par les antidépresseurs tricycliques (analogie structurale). Il semble que les enfants y soient particulièrement exposés, c'est pourquoi cette spécialité est contre indiquée chez le nouveau-né.

L'Oxoméazine = DOXERGAN\* est efficace dès la naissance, mais il reste contre indiqué chez les nouveau-nés sujets à risque dans la survenue de mort subite.

On notera l'intérêt de la Doxylamine = MEREPRINE\* chez les enfants anorexiques.

Beaucoup de ces spécialités existent sous forme de sirops, très utiles pour l'administration à des enfants. Le sirop de Chlorphénoxamine = SYSTRAL\* se distingue par sa saveur agréable.

La Clémastine = TAVEGYL\* peut être prescrite aux enfants à condition d'ouvrir les gélules.

La Dexchlorphéniramine = POLARAMINE\* est intéressante grâce à sa marge thérapeutique élevée, et donc sa sécurité d'emploi.

### 3 - 2 - 9 - LES FEMMES ENCEINTES.

En cas de prescription nécessaire d'un anti H<sub>1</sub>, on remarquera l'intérêt de la Dexchlorphéniramine, molécule bien connue grâce à son ancienneté, et dénuée d'effets tératogènes.

On évitera de donner de la Cyproheptadine. La Prométhazine traversant rapidement le placenta, peut entraîner la naissance d'un enfant hyper-réactif lorsqu'elle est utilisée juste avant l'accouchement.

La même remarque sera faite avec la Clémastine, dont la prescription a entraîné la naissance d'enfants présentant un purpura.

Beaucoup de ces molécules, bien que n'étant pas tératogènes sont néanmoins déconseillées par précaution.

### 3 - 2 - 10 - ALLAITEMENT.

Dans ces situations également, les anti H<sub>1</sub> sont souvent déconseillés.

Ainsi par exemple, la Clémastine passe dans le lait maternel et provoque une somnolence chez le nourrisson.

## II - PLACE DES ANTIHISTAMINIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME.

### 1 - GENERALITES.

La possibilité que l'histamine puisse provoquer une bronchoconstriction dans l'asthme a été émise pour la première fois en 1949 par Herxheimer. Il démontra qu'une intraveineuse d'histamine ou son inhalation, étaient capables de réduire la capacité vitale.

En 1951, Schild fournit une preuve plus évidente du rôle de l'amine dans l'asthme : il montra en effet, l'existence d'une relation entre la libération du médiateur et la bronchoconstriction, cette libération d'histamine étant obtenue par exposition d'asthmatiques allergiques à un antigène spécifique.

Etant donné ces observations, il était logique de penser qu'en bloquant l'activité de l'histamine au niveau de ses récepteurs, on puisse agir sur la maladie asthmatique.

Mais les résultats furent décevants ; et jusqu'à une époque récente, les anti H<sub>1</sub> n'avaient pas de place dans le traitement de l'asthme.

En effet, l'histamine n'est pas le seul médiateur libéré lors de la réaction allergique ; si l'on est certain de son rôle dans la réaction de bronchoconstriction immédiate, il semble que la réponse tardive soit le fait de médiateurs comme le PAF, le LTC<sub>4</sub>.

Le seul anti H<sub>1</sub> jusque là efficace dans l'asthme était le Kétotifène (ZADITEN\*).

### 2 - LE KETOTIFENE DANS L'ASTHME.

Le Kétotifène, anti H<sub>1</sub> dérivé de la série des benzocycloheptathiophènes, est largement employé depuis 1980 dans le traitement de l'asthme bronchique.

## 2 - 1 - Pharmacologie de Kétotifène.

Son mécanisme d'action est encore mal élucidé ; cette molécule apparaît pourvue d'un profil pharmacologique large et complexe, et ses actions anti-asthmatiques sont nombreuses. Il est difficile de prédire quelle propriété pharmacologique s'avèrera la plus importante pour le pouvoir thérapeutique du Kétotifène.

Outre son activité anti H<sub>1</sub> puissante, cette molécule possède des propriétés anti-anaphylactiques.

Elle a une action anti-dégranulante : le Kétotifène inhibe la libération de médiateurs inflammatoires (histamine, leucotriènes).

Il antagonise l'effet de certains médiateurs de l'inflammation (SRS-A; PAF acether). Cette propriété vis à vis du PAF acether est de découverte récente, et ouvre des perspectives intéressantes. En effet, des études tendent à démontrer l'apparition de PAF dans le sang de sujets asthmatiques allergiques, auxquels on aurait fait inhaler des allergènes. Or ce PAF est doué de propriétés bronchoconstrictives, et il augmente la réactivité bronchique. Cette action anti PAF est retrouvée avec les corticoïdes, le Cromoglycate et la Théophylline, médicaments largement utilisés dans le traitement de la maladie asthmatique.

Le Kétotifène provoque une inhibition des flux calciques trans-membranaires.

De plus, il induit la suppression de la tachyphylaxie bêta-adrénergique.

En revanche, cette molécule n'a aucune activité bronchodilatatrice directe (tels les dérivés xanthiques, bêta-adrénergiques et atropiniques en aérosol), il n'a aucune action anticholinergique.

De même, il ne diminue pas le bronchospasme induit par l'inhalation d'un allergène ou par l'exercice physique.

Il présente l'avantage d'être administré par voie orale, ce qui est intéressant en particulier chez les malades ayant de la peine à inhaler les poudres ou les solutions.

## 2 - 2 - Utilisation thérapeutique du Kétotifène.

Ce produit constitue l'une des armes efficaces de la prophylaxie du syndrome asthmatique. Il est préconisé à titre préventif et en traitement de fond, chaque fois que les crises d'asthme deviennent trop fréquentes, malgré l'application correcte des règles d'éviction allergéniques.

Le Kétotifène exerce son effet protecteur sur les asthmes allergiques ou non ; cependant l'action sera plus rapide et plus intense sur les premiers.

Il est efficace aussi bien dans l'asthme de l'adulte que de l'enfant, et il semble même que ces derniers (enfants et adolescents de moins de 15 ans) y soient plus rapidement sensibles que les adultes.

Notons d'ailleurs, que sa forme galénique (sirop), sa pharmacocinétique (voir deuxième partie chapitre I-6) et la faible fréquence de ses effets indésirables, permettent son utilisation à partir de six mois.

Le Kétotifène va entraîner :

- Une diminution du nombre total de crises et de leur durée moyenne.
  
- Une amélioration de la fonction respiratoire et une meilleure qualité de vie ; les asthmes d'intensité modérée seront les plus répondeurs au traitement par cet anti H<sub>1</sub>.
  
- Une réduction de consommation de médicaments symptomatiques ; en effet, le Kétotifène est doué d'un effet d'épargne des stéroïdes ; une diminution de la dose de stéroïdes peut être obtenue chez à peu près la moitié des malades traités, et certains (environ 25%), pourront être sevrés complètement. Il s'agit là d'un avantage très important, étant donné les effets secondaires indésirables et sérieux des corticoïdes.

Cet effet d'épargne existe aussi pour les autres médicaments symptomatiques, et il est important de noter qu'il ne s'installe que lentement, et ces médications associées ne devront pas être retirées brutalement ou trop rapidement.

L'action préventive du Kétotifène n'est pas immédiate : elle ne se produit qu'au bout de 15 jours de traitement. Il n'y a aucune explication pharmacocinétique à ceci. Ce délai d'apparition est vraisemblablement dû au mécanisme d'action cellulaire.

Le Kétotifène peut sans problème être associé aux autres médicaments antiasthmatiques.

Il présente une bonne tolérance et une sécurité d'emploi. Les seuls effets secondaires notés sont la somnolence, chez 10 à 15% des sujets, des signes digestifs, une prise de poids dans 1% des cas, et de rares cas de sécheresse de la bouche.

L'effet secondaire le plus fréquent est donc la somnolence, mais elle a tendance à s'atténuer avec la prolongation du traitement. On pourra dans ces cas, diminuer momentanément la posologie et recommander une prise vespérale. La somnolence pourra dans certaines situations être bénéfique ; notamment pour les asthmatiques hyper-émotifs voire névrotiques. Enfin, cet effet indésirable pourra même permettre l'amélioration ou la suppression des troubles du sommeil, souvent rencontrés chez ces malades.

La posologie quotidienne de 2 mg est parfaitement adaptée tant à l'enfant qu'à l'adulte. Ceci correspond à l'existence chez l'enfant d'une demi-vie d'élimination plus courte, et à un plus grand volume de distribution.

Il s'agit d'une thérapeutique préventive de la crise d'asthme, qui doit être prise quotidiennement au long cours pour être efficace.

Une durée de prescription inférieure à 4 semaines est insuffisante, étant donné le délai d'apparition de l'action de la molécule.

Le Kétotifène pourra être utilisé avec succès pour un traitement saisonnier (début du traitement 4 semaines avant le début de la saison pollinique, et maintient jusqu'à la fin

de celle-ci).

Il permettra en outre, le contrôle simultané des manifestations allergiques souvent associées à l'asthme (rhinites, dermatoses).

A part donc le Kétotifène, les autres anti H<sub>1</sub> n'étaient pas utilisés dans le traitement de l'asthme, car ils n'avaient pas fait la preuve de leur efficacité, mais étaient responsables d'effets secondaires fréquents et gênants, liés à leurs propriétés anticholinergiques et sédatives. Ces produits provoquaient un assèchement des sécrétions bronchiques, nuisible aux malades.

Il faut néanmoins noter que certains asthmatiques pouvaient répondre favorablement à ces anti H<sub>1</sub> : en effet ils permettaient le contrôle de divers symptômes allergiques respiratoires, capables de précipiter une crise d'asthme.

L'apparition de nouveaux anti H<sub>1</sub> dénués d'effets secondaires centraux et anticholinergiques, et utilisables à doses plus élevées a relancé le débat de leur utilisation dans l'asthme.

### **3 - INTERET DES NOUVEAUX ANTI H<sub>1</sub>.**

L'apparition de nouvelles molécules antihistaminiques, permet de reprendre les études de ces produits dans l'asthme.

Leurs actions et leurs indications sont actuellement en cours de réévaluation ; en effet, des études ont pu montrer que certains d'entre eux possédaient une activité bronchodilatatrice discrète, ou une action préventive dans l'asthme (tableau 28).

Tableau 28 .

Terfénadine	- diminue la réactivité bronchique à l'histamine. - augmentation discrète du VEMS (volume expiratoire maximum seconde)
Loratadine	- inhibe le bronchospasme induit par l'histamine et protège partiellement du bronchospasme induit par le PAF et le LTC <sub>4</sub> chez l'animal.
Cétirizine	- inhibe le bronchospasme à l'histamine. - inhibe la réaction cutanée allergique tardive. - inhibe la migration des éosinophiles. - inhibe la dégranulation des basophiles après action d'anti IgE.
Méquitazine	- inhibe le chémotactisme des éosinophiles.

Le mécanisme de la réaction allergique est extrêmement complexe, et ne se limite pas aux seules réactions immédiates médiées par l'histamine.

Exemples : - La prostaglandine D<sub>2</sub> bronchoconstricteur puissant, joue un grand rôle dans la physiopathologie de l'asthme.

- Des médiateurs comme le PAF acéther, les leucotriènes sont des substances activatrices du processus inflammatoire allergique.

Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'allergie, a permis de mettre au point de nouvelles molécules anti H<sub>1</sub> telle que la Cétirizine (ZYRTEC\*). Cette spécialité se caractérise par une activité rapide (< 1 heure) et prolongée (> 24 heures), une haute spécificité pour les récepteurs H<sub>1</sub> avec une action puissante.

#### 4 - Le ZYRTEC\* DANS L'ASTHME.

Cette molécule présente des propriétés anti-allergiques dépassement largement le cadre des propriétés anti H<sub>1</sub>.

La Cétirizine n'a pas d'action anticholinergique (ce qui expliquerait que cette molécule n'a aucune action sur l'appétit et ne modifie pas le poids), pas d'action antisérotoninergique, et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique d'où une bonne tolérance centrale.

Elle "verrouille" la réaction inflammatoire allergique aussi bien dans sa phase immédiate que dans sa phase tardive.

L'originalité de cette nouvelle molécule, son profil pharmacologique intéressant, ont amené les chercheurs à tester son efficacité dans l'asthme.

Des études en double aveugle contre placebo ont été réalisées sur des patients porteurs d'asthme allergique pollinique.

Ces études ont conduit aux conclusions suivantes :

- L'usage de la Cétirizine a permis une diminution de l'utilisation des bronchodilatateurs tels les bêta 2 mimétiques dont on connaît l'usage abusif qu'en font les asthmatiques.

- On nota une normalisation des valeurs spirométriques.

- Amélioration assez significative des symptômes pulmonaires.

- Excellente tolérance : seuls ont été notés des épisodes de diarrhées ou de fatigue.

D'autres expériences ont montré le rôle protecteur de la Cétirizine vis à vis de la bronchoconstriction induite par l'inhalation d'allergènes, d'histamine ou des deux ; et ceci d'une façon dose dépendante. La posologie requise est de 20 mg/jour alors qu'elle n'est que de 10 mg/jour dans le traitement des rhinites allergiques.

Il paraît donc évident, étant donné l'ensemble de ces résultats, que le ZYRTEC\*

puisse jouer un rôle dans le traitement de l'asthme.

La capacité de cette nouvelle molécule à soulager les symptômes de cette maladie ou de prévenir les crises spontanées n'est pas encore connue.

De plus, certains types d'asthmatiques semblent plus répondeurs que d'autres à cette médication.

Il faudra donc davantage de recherches pour répondre à ces questions ; pour définir la place de la Cétirizine dans le traitement de l'asthme allergique ; et pour évaluer son innocuité lors d'usage à long terme.

En outre, il sera nécessaire de tester cette molécule sur des asthmes sévères, la plupart des études réalisées jusque là ayant trait à des asthmes modérés.

### **III - SIMULATION DES CAS CLINIQUES FREQUENTS.**

#### **INTRODUCTION.**

Dans cette dernière partie de notre travail, nous allons tenter de montrer quel anti H<sub>1</sub> sera le mieux adapté à telle ou telle situation pathologique, et ceci en simulant des cas cliniques.

Nous nous mettrons dans la situation de l'allergologue, qui devra opter pour telle ou telle molécule, en fonction de ses caractéristiques cinétiques, de sa pharmacologie, et du malade (âge, antécédents, médicaments associés...)

Notons que beaucoup d'anti H<sub>1</sub> peuvent être délivrés sans ordonnance médicale, et pourront donc faire l'objet d'un conseil pharmaceutique ; il sera alors bon de connaître lequel d'entre eux sera le plus adéquat dans une situation donnée.

**\* CAS CLINIQUE N°1 : Rhinite pollinique chez un jeune enfant.**

Dans une telle situation, l'anti H<sub>1</sub> choisi devra répondre à deux caractéristiques :

- bonne tolérance ;
- existence du produit sous une forme galénique compatible avec l'administration chez un enfant.

Le choix se tournera donc vers les antihistaminiques de nouvelle génération et parmi ceux-ci :

PRIMALAN\*

TELDANE\*

HISMANAL\*

Détaillons maintenant l'intérêt de ces trois molécules dans ce cas précis :

Ces trois produits sont dénués d'effets secondaires centraux, ce qui est très important chez des enfants scolarisés.

L'HISMANAL\*, grâce à sa très longue durée d'action (voir deuxième partie chapitre I.6), pourra n'être prescrit que pendant 8 jours, et l'effet se maintiendra pendant environ un mois, ce qui évitera un traitement prolongé, souvent mal accepté à la fois par l'enfant, mais aussi par les parents.

En revanche, le TELDANE\* et le PRIMALAN\* permettront, grâce à leur rapidité d'action, un soulagement quasi immédiat des symptômes (environ une heure).

Notons que le PRIMALAN\* pourra entraîner des effets anticholinergiques.

Ces trois spécialités ont l'avantage d'exister sous forme de suspension buvable. On pourra les associer à d'autres médicaments (désensibilisation spécifique, Cromoglycate de sodium).

Le schéma thérapeutique suivant peut être proposé :

- TELDANE\* pendant 48 heures, pour un soulagement rapide des symptômes.
- HISMANAL\* pendant une semaine, pour une protection efficace pendant une bonne partie de la saison pollinique.

**\* CAS CLINIQUE N° 2 : Rhinite allergique chez une femme enceinte.**

Pendant les trois premiers mois de grossesse, on déconseillera la prescription d'un antihistaminique H1, l'absence d'effets néfastes sur le fœtus n'étant pas démontrée.

Après cette période critique il sera possible de donner un anti H1, mais on préférera choisir une molécule classique, sur laquelle les données sont plus importantes, étant donné le recul dont on dispose.

Exemple : la POLARAMINE\*.

**\* CAS CLINIQUE N°3 : Association d'un asthme et d'une rhinite aux acariens.**

Dans ce cas assez courant d'une telle association, qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte, le choix s'impose. On prescrira du ZADITEN\*, dont l'efficacité dans le traitement préventif de l'asthme est reconnue (voir quatrième partie chapitre II.2.2). On pourra, pour éviter les risques de somnolence, préférer le ZYRTEC\* avec un traitement associé.

Le ZYRTEC\*, à la différence du ZADITEN\*, ne pourra être administré que chez l'adulte ou les enfants de plus de 12 ans.

**\* CAS CLINIQUE N°4 : Rhinite allergique du sujet âgé.**

Notons tout d'abord, que cette affection est assez peu répandue chez les personnes âgées.

Néanmoins, dans une telle situation, on préférera généralement prescrire un antihistaminique récent (ZYRTEC\*, TELDANE\*), pour éviter les risques de somnolence. De plus, l'absence d'effets anticholinergiques sera très importante chez ce type de patient, en raison du risque potentiel de glaucome ou d'adénome prostatique.

**\* CAS CLINIQUE N° 5 : Rhinite allergique chez un malade hospitalisé.**

Dans ces cas, l'effet sédatif des anti H<sub>1</sub> classiques pourra être utile, voire recherché.

Tous les anti H<sub>1</sub> classiques possèdent des propriétés sédatives, mais on peut noter l'intérêt de l'ATARAX\*, molécule présentant des propriétés anxiolytiques et une parfaite innocuité, notamment chez le sujet âgé.

**\* CAS CLINIQUE N°6 : Asthme du patient hospitalisé.**

Pour les mêmes raisons que celles évoquées dans l'étude du cas clinique n°3, on choisira de prescrire du ZADITEN\* dont les effets sédatifs pourront être intéressants dans cette situation.

**\* CAS CLINIQUE N°7 : Trachéite d'allure allergique.**

Il faudra dans ces cas là faire preuve d'une extrême prudence, et orienter vers un spécialiste.

Notons tout de même l'intérêt de sirops antitussifs à base d'anti H<sub>1</sub> tels que le THERALENE PECTORAL\*, ou encore le RHINATHIOL\* à la Prométhazine.

**CAS CLINIQUE N°8 : Tests cutanés prévus à court terme.**

Chez les patients sous traitement anti H<sub>1</sub>, et ayant à subir des tests cutanés, se pose le problème de l'interférence entre le médicament anti-allergique et le test. Il sera donc nécessaire d'interrompre le traitement avant la réalisation du test, pour ne pas fausser les résultats.

Le délai sera évidemment fonction de la cinétique de la molécule utilisée.

Ainsi, il faudra arrêter le traitement :

- 4 jours avant s'il s'agit du TELDANE\*, du ZYRTEC\* ou du PRIMALAN\* ;
- 10 jours avant s'il s'agit du ZADITEN\* ;
- 30 à 40 jours avant s'il s'agit de l'HISMANAL\*.

Il sera donc logique de préférer un antihistaminique comme le TELDANE\* ou le ZYRTEC\*, de façon à maintenir la protection le plus longtemps possible.

**\* CAS CLINIQUE N°9 : Rhinite allergique avec interférence  
médicamenteuse.**

- Si l'on doit traiter un malade recevant déjà un antidépresseur tricyclique (ex : ANAFRANIL\*) on devra lui administrer un anti H<sub>1</sub> dépourvu d'effet atropinique (TELDANE\*, ZYRTEC\*, CLARITYNE\*).

En effet, les anti H<sub>1</sub> possédant de telles propriétés, induiraient une majoration de ces effets par potentialisation, ce qui pourrait entraîner, chez une personne âgée en particulier, une décompensation d'un adénome prostatique ou d'un glaucome à angle fermé méconnu.

- Dans le cas d'un sujet asthmatique, recevant un antidiabétique oral, on évitera une prescription de ZADITEN\*, en raison du risque d'interaction entre les deux produits.

On pourra traiter cet asthme par le ZYRTEC\*, en association avec d'autres antiasthmatiques.

- Chez un sujet allergique, recevant un traitement anticoagulant oral, le choix d'un anti H<sub>1</sub> se dirigera vers un antihistaminique classique (voir 4ème partie chapitre I-3-1-3-h).

Exemples : PHENERGAN\* surtout chez un sujet anxieux, nerveux.  
POLARAMINE\*.

## SYNTHESE.

Le meilleur traitement de l'allergie serait bien sur la suppression du ou des allergènes responsables. Ceci est souvent irréalisable soit parce que celui-ci n'est pas connu, soit parce qu'ils sont trop nombreux. Aussi, l'introduction des anti H<sub>1</sub> en thérapeutique a représenté une étape importante. Les anti H<sub>1</sub> de synthèse sont nés de recherches destinées à étudier les produits présentant des propriétés sympatholytiques, dans l'espoir de s'opposer aux actions histaminiques. Ces recherches ont été particulièrement fécondes, et depuis l'introduction des premiers anti H<sub>1</sub> dans l'arsenal thérapeutique, de très nombreuses molécules ont été synthétisées.

Leur découverte a été une véritable révolution dans le traitement des manifestations allergiques, troubles affectant une part non négligeable de la population qui en est notablement gênée dans sa vie quotidienne et professionnelle.

Si les premiers dérivés se caractérisaient par une faible durée d'action et des effets secondaires gênants, qui pouvaient parfois imposer l'arrêt du traitement (somnolence, troubles digestifs, sécheresse de la bouche, prise de poids, modifications de performances manuelles et intellectuelles), les plus récents présentent des caractéristiques beaucoup plus intéressantes.

On peut ainsi schématiser en quatre périodes l'évolution de ces molécules :

- 1937 à 1950 = découverte des premiers médicaments et en particulier l'ANTERGAN\* en 1942.

- 1950 = apparition de la très importante famille des phénothiazines avec le PHENERGAN\*.
- 1958 = découverte de la Dexchlorphéniramine = POLARAMINE\*.
- 1975 à 1985 = découverte des anti H1 de troisième génération dont l'efficacité est accrue, et les effets secondaires de plus en plus réduits (MEQUITAZINE\*, TERFENADINE\*, ASTEMIZOLE\*).
- 1985 à 1990 = anti H1 de quatrième génération. Avec la découverte récente de la Cétirizine et de la Loratadine, on peut dire que l'on tend vers l'antihistaminique "idéal" :
  - . grande spécificité pour les récepteurs H1 (en particulier absence de fixation sur les récepteurs de l'acétylcholine) ;
  - . rapidité d'action ;
  - . longue durée d'action ce qui permet une prise quotidienne unique ;
  - . absence d'effets déprimeurs du système nerveux central ;
  - . absence d'échappement thérapeutique ;
  - . excellente tolérance.

De plus, ces dérivés de quatrième génération présentent hormis leur action anti H1, de nombreuses autres propriétés qui en font de véritables médicaments antiallergiques.

Exemples :

- la Cétirizine diminue l'activation et l'attraction des éosinophiles ; elle empêche la libération tardive de l'histamine par le mastocyte, impliquée dans les réactions retardées ;
- la Loratadine s'oppose à la libération de médiateurs .

Ainsi, et malgré la mise sur le marché de diverses molécules à visée anti-allergique (ex: Cromoglycate de sodium, corticoïdes), les anti H1 sont encore très largement utilisés

et particulièrement dans l'indication des pollinoses.

De plus, il semble vraisemblable de dire que les molécules anti H<sub>1</sub> ultérieures présenteront des propriétés encore plus puissantes.

Cependant, malgré les progrès réalisés en la matière, il ne faut pas perdre de vue que les anti H<sub>1</sub> ne représentent qu'un traitement symptomatique des manifestations allergiques, ce qui impose un traitement quotidien et de longue durée.

L'avenir des anti H<sub>1</sub>, semble être une utilisation dans le traitement de la maladie asthmatique. La Cétirizine fait actuellement l'objet de nombreuses études dans ce domaine, études qui tentent de démontrer son intérêt.

D'autres analyses sont encore nécessaires pour conclure, mais la perspective prochaine d'utiliser ces médicaments dans le traitement de l'asthme allergique, peut apporter une "deuxième jeunesse" à ces agents thérapeutiques.

## CONCLUSION

Le premier antihistaminique H<sub>1</sub> utilisé en clinique fut synthétisé en 1942. Depuis de très nombreux composés ont vu le jour ; tous ont été élaborés dans le but d'augmenter leur efficacité tout en diminuant leurs effets indésirables (en particulier la somnolence).

L'apparition il y a quelques années, de nouvelles classes pharmacologiques de médicaments anti-allergiques (tels les inhibiteurs de la libération de l'histamine avec le Cromoglycate de sodium), avait alors diminué l'intérêt porté aux anti H<sub>1</sub>.

Mais au début des années 80, un renouveau est apparu avec la découverte de molécules se caractérisant par une plus grande spécificité d'action, d'où une meilleure tolérance.

On peut supposer que ces antihistaminiques H<sub>1</sub> de nouvelle génération n'ont pas encore livré tous leurs secrets, ce qui nous permet d'espérer disposer dans l'avenir, de molécules encore plus efficaces contre ce véritable fléau mondial qu'est l'allergie.

**BIBLIOGRAPHIE.**

- 1 - ADVENIER, C. - Dix questions sur les antihistaminiques H1.- Gaz. Med., 1989, 96, n°11, pp 49-53
- 2 - ADVENIER, C. REGOLI, D.- Antihistaminiques.- Sem. Hôp. Paris, 1987, 63, n°21, pp 1699-1714
- 3 - ALLOUCHE, G. PELLEGRIN, M.P. KERMAREC, M.- La libération anaphylactique de l'histamine.- Med. Armées, 1977, 5, n°8, pp 719-722
- 4 - AMBLARD, P. REYMOND, J.L. - Les antihistaminiques.- Alpes Médecine, 1984, 4, pp 279-283
- 5 - ARRANG, J. M. et coll.- Intérêt potentiel de ligands puissants et spécifiques du récepteur H3 de l'histamine.- Allerg. Immunol., 1988, 20, n°9, pp 327-331
- 6- CAMEN, COLOMBY. et coll.- Etude comparative de la Terfenadine (TELDANE\*) et de la Méquitazine (PRIMALAN\*) dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique pollinique.- Tempo Med., 1986, n°224, pp 53-59
- 7 - BESSOT, J. C. PAULI, G.- Médicaments antiallergiques et antihistaminiques dans l'asthme.- Rev. Prat.Médecine générale, 1989, n°64, pp 57-58
- 8 - BOUJU, P. et coll.- Intoxication mortelle par la Cyproheptadine.- Cah. Anesthesiol., 1985, 33, n°3, pp 265-269

- 9 - BROBERGER, U et coll. - Le Kétotifène dans l'asthme pollinique : une étude contrôlée en double aveugle contre placebo. - Clin. Allergy, 1986, 16, n°119, pp 119-127
- 10 - BRUTTMANN, G. - Action des antihistaminiques. - Feuil. Prat., 1980, 4, n°9, pp 313-317
- 11 - BRUTTMANN, G.- Histamine et antihistaminiques.- Pharmacol. Mond., 1980, 120, pp 18-23
- 12 - BRUTTMANN, G. PEDRALI, P. - The antiallergic effectiveness of Cétirizine 2 HCl in patients suffering from hay fever and pollinic asthma. - Cétirizine symposium proceeding, 1987, Brussels, march 27-30, pp 77-80
- 13 - BRUTTMANN, G. PEDRALI, P. ARENDT, C. RIHOUX, J. P. - Protective effect of Cétirizine in patients suffering from pollen asthma. - Health. Sci. rev., 1989, 3, n°1, pp 28-30
- 14 - CAILLON, A. <sup>1</sup> - Les anti H1 médicaments de l'allergie. - (Pharm., Lyon, 1985)
- 15 - CHARPIN, J. - Pathologie respiratoire allergique. Edition Dacota. absence de date
- 16 - CHEVALLIER, G. BESSON, N. ROQUEBERT, J. - Action sur l'appétit et la courbe pondérale du succinate de Doxylamine. - Cah. Med. Lyon, 1971, 47, n° 21, pp 2341-2347
- 17 - COLLINS-WILLIAMS, C. et coll. - Antihistamines in asthma. Journal of asthma, 1987, 24, n°1, pp 55-58

- 18 - CRAPS, L.P. - Le ZADITEN\* : un profil pharmacologique et thérapeutique. - Allerg. Immunol., 1988, 20, n°10, pp 369-371
- 19 - C, M.- VIRLIX\* 10 mg (Cétirizine) : un progrès dans le traitement de l'allergie. - Concours Med. courrier thérapeutique, 1989, n°1, p 1-4
- 20 - DODET, B. - Allergie : une cascade de réactions. - Biofuture, 1989, n°81, pp 25-35
- 21 - DONALD, P. et coll. - Cétirizine inhibition of histamine - induced bronchospasm. - Ann. Allergy, 1987, 59, n°6, pp 49-52
- 22 - DRY, J. - Nouveautés des traitements antiallergiques. - La lettre du pharmacologue, 1987, 1, n°4, pp 111-113
- 23 - DRY, J. PRADALIER, A. - Données actuelles sur les médications antiallergiques. - Rev. Prat., 1982, 32, n°23, pp 1563-1575
- 24 - DRY, J. PRADELIER, A. - Etat actuel de la thérapeutique antihistaminique. - Rev. Prat., 1977, 27, n°59, pp 4145-4154
- 25 - DUWOOS, H. et coll. - Action d'un antihistaminique, la D. Chlorphéniramine en comprimés à double noyau, dans les rhinites allergiques.- Ouest Med., 1963, 16, n° 23, pp 1097-1102
- 26 - FISCH, A. - Etude comparative multicentrique en double aveugle de l'Astémizole et de la Terfénadine dans les rhinites apériodiques de l'adulte. - Allerg. Immunol., 1988, 20, n°9, pp 348-354

- 27 - FROMMEL, E. - De la pharmacodynamie de l'ATARAX\* à ses indications cliniques. - Helv. Med. Acta, 1959, 26, n°1, pp 70-78
- 28 - GIRARD, J. P. GUMOWSKI, P. - Effets secondaires des antihistaminiques. Premières impressions au sujet de 2 nouveaux dérivés. - Med. et Hyg., 1983, 41, tiré à part n° 3042, pp 7-8
- 29 - GRILLAT, J. P. - Allergie et histamino-libération. - Sem. Hôp. Paris, 1979, 55, n°13-14, pp 658-664
- 30 - GUINNEPAIN, M. T. - Traitement de la rhinite pollinique par l'Astémizole : étude ouverte multicentrique pédiatrique. - Trib. Med., 1987, n°226, pp 66-68
- 31 - HOLGATE, S. T. et coll. - Astémizole and other H1-antihistaminic drug treatment of asthma. - Allergy clin. Immunol., 1985, 76, n°2, pp 375-380
- 32 - KONE, I. - Allergie en 1989. Différents aspects cliniques et principaux problèmes thérapeutiques. - Méditerran. Med., 1989, n°388, pp 39-41
- 33 - KURZEJA, A. et coll. - Cétirizine in pollen-associated asthma. - Lancet, 1989, 1, n°8637, p 556
- 34 - LANE, D. J. - L'effet d'épargne de stéroïdes du Kétotifène. - Clin. Allergy, 1980, 10, pp 519-525
- 35 - LEBEAU, B. et coll. - Le Kétotifène dans le traitement préventif de l'asthme. - Poumon Coeur, 1982, 38, n°2, pp 125-129

- 36 - LEYNADIER, F. - Récepteurs histaminiques 1 et pharmacologie d'un antihistaminique H1 : l'Astémizole.- Lett. Pharmacol., 1988, tiré à part du vol 2, n°7, 4p
- 37 - MANA, H. - Rhinites allergiques l'union fait l'efficacité. - Tonus, 1986, n°1005, pp 8-12
- 38 - MICHEL, F. B. BOUSQUET, J. - Les antihistaminiques les antiallergiques et les médicaments de l'hyper-réactivité bronchique. - Communication Partenaires santé. 1989, p 121-124
- 39 - MOLKHOU, P. - Revue générale sur un antihistaminique non sédatif l'Astémizole: HISMANAL\* antagoniste des récepteurs H1. - Allerg. Immunol., 1988, 20, n°5, pp 197-201
- 40 - MYGIND, N. - Nasal allergy, 1 vol, Blackwell Publ. Oxford, 1978
- 41 - NOUGUE, J. et coll. - Comprendre pour prescrire les antihistaminiques H1. - Conc. Med., 1985, 107, n°35, pp 3293-3299
- 42 - PARROT, J. L. RUFF, F. SANTAIS, M. C. - L'histamine comme médiateur. - Actual. Physiol. Pathol. - 1979, 5, pp 17-43
- 43 - PAUWELS, R. - Perspectives nouvelles de la pharmacologie du Kétotifène, Symposium ZADITEN\* 22 mai 1985. 8° semaine pneumo allergologique internationale de Montpellier. pp 16-17
- 44 - PEDRALI, P. ARENDT, C. - The preventive effect of Cétirizine 10 mg bid in the treatment of seasonal allergic asthma : A double-blind placebo-controlled study. - Health. Sci. Rev., 1989, 3, n°1, pp 31-32

- 45 - PIALOUX, P. BOURDON, J. - La Dexchlorphéniramine Essais thérapeutiques en O. R. L. d'un nouvel antihistaminique.- absence de référence.
- 46 - PRADALIER, A. - Les antihistaminiques. - Med. Int., 1979, 6 bis, pp 25-39
- 47 - PRADALIER, A. - Notions nouvelles sur l'histamine. - Rev. fr. Allergol., 1984, 24, n°1, pp 51-55
- 48 - PRADALIER, A. LEYNADIER, F. - Du bon usage d'un antihistaminique. - Concours Med, 1978, 100, n°11, pp 1844-1858
- 49 - PRADALIER, A. VINCENT, D. DRY, J. - Vues actuelles sur les antihistaminiques H1. - Rev. fr. Allergol., 1988, 28, n°4, pp 317-322
- 50 - PUJET, J. C. DUPRAT, P. - Etude multicentrique du ZADITEN\* gélules et solution buvable en traitement continu dans la maladie asthmatique. - Gaz. Med., 1986, 93, n° 17, pp 69-74
- 51 - ROCHE, J. F. GAY, G. - Les antihistaminiques (I). - Est. Med., 4, n°63, pp 149-151
- 52 - ROCHE, J. F. GAY, G. - Les antihistaminiques (II). - Est. Med., 4, n°65, pp 263-264
- 53 - RODDE, D. - Il était une fois l'histamine et les antihistaminiques. - Monit. Pharm.Lab., 1979, 1396, pp 3975-3983
- 54 - ROITT, I. BROSTOFF, J. MALE, D. - Hypersensibilité type I, in : Immunologie fondamentale et appliquée. 227. Paris ; MEDSI, 1987

- 55 - RUFF, F. SANTAIS, M. C. - Les récepteurs H1 et H2 de l'histamine. - Allerg. Immunol., 1988, 20, n°9, pp 317-325
- 56 - RUFF, F. SANTAIS, M. C. PARROT, J. L. - L'histamine. Quelques aspects et quelques réflexions. - Rev. Med., 1979, n°29, pp 1541-1547
- 57 - SABBAH, A. - Fumarate de Méclastine et pollinoses. - Ouest Med., 1968, n°20, pp 1355-1357
- 58 - SARDET, A. - Etude du Kétotifène dans l'asthme allergique de l'enfant. A propos de 455 observations. - Rev. Int. Ped., 1985, n°153, pp 39-42
- 59 - SCHORDERET, M. - Antihistaminiques et antiallergiques, in : Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Paris : Frison-Roche, 1989.- pp 239-254
- 60 - THIRPY, F. MAIRE, P. - Les antihistaminiques. Lyon. Pharm., 1986, 37, n°6, pp 303-322
- 61 - TSOUCARIS-KUPFER, D. SCHMITT, H. - Pharmacologie des antihistaminiques classiques. - Rev. Med., 1975, 16, n°41, pp 2825-2835
- 62 - Dictionnaire VIDAL. Paris. Edition 1989
- 63 - ZERBIB, E. - Antihistaminiques H1, H2, antisérotiniques. - Impact internat, 1989, Février, pp 151-154

- 64 - Absence d'auteur. - Choix des antihistaminiques pour la rhinite allergique. - Med. Lett. Fr., 1987, 2, n°26, pp 111-112
- 65 - Absence d'auteur.- Combattre l'allergie en 1989. - Est Med., 1989, 2, n° 156, pp 353-354
- 66 - Absence d'auteur.- Médicament nouveau pour le praticien HISMANAL\*. - Rev. Prat., 1987, 37, n°18, pp 1077-1078
- 67 - Absence d'auteur. - Rhinites : quel traitement en 1987?- La lettre de la prévention, 1987, Vendredi 13 mars, pp 1-7
- 64 - Absence d'auteur. - Nouvelles des laboratoires. - Medec 89 : Journée pratique d'allergologie. - Immunol. Med., 1989, 6, n°2, pp 122-123

DOCUMENTATION TECHNIQUE DES LABORATOIRES

◇ Laboratoires CARRION

“VIRLIX\*. Cétirizine 10 mg”

Dossier technique

◇ Laboratoires pharmaceutiques DEXO

“DIMEGAN\* bilan clinique”

◇ Laboratoires DEXO

“Les rhinites allergiques dans la pratique médicale courante et leur traitement par le DIMEGAN\*”

◇ Laboratoires JANSSEN

Stephen T. HOLGATE, Astémizole a review of clinical experience

◇ Laboratoires MERREL DOW FRANCE

TELDANE\* Terfénadine

◇ Laboratoires PHARMUKA

M. Jeanmougin. Les Urticaires

◇ Laboratoires SANDOZ

TAVEGYL\* mise au point 1988

Département Information Thérapeutique et Pharmacovigilance

◇ Laboratoires SANDOZ

Fiche technique ZADITEN\* (Kétotifène)

◇ Laboratoires SPECIA

Notice DOXERGAN\*

◇ Laboratoires SPECIA

Notice PHENERGAN\*

◇ Laboratoires UCB

ZYRTEC\* Cétirizine

Dossier "pharmaciens hospitaliers"

◇ Laboratoires UNICET

CLARITYNE\* : Loratadine

◇ Laboratoires WELLCOME S. A.

ACTIDILON\*

Notes pour les pharmaciens des hôpitaux.

**TABLE DES  
MATIERES**

INTRODUCTION.....	p.20
PREMIERE PARTIE : l'allergie.....	p.22
I - Généralités.....	p.23
II - Mécanisme de la réaction allergique.....	p.24
DEUXIEME PARTIE : Les antihistaminiques H <sub>1</sub> .....	p.59
I - Classification chimique des anti H <sub>1</sub> .....	p.60
II - Pharmacologie des anti H <sub>1</sub> .....	p.85
TROISIEME PARTIE : Les pathologies allergiques des voies respiratoires.....	p.131
I - Les rhinites.....	p.132
II - L'asthme.....	p.144

III - Les autres manifestations allergiques respiratoires.....	p.149
QUATRIEME PARTIE : Utilisation thérapeutique des anti H <sub>1</sub> .....	p.153
I - Choix d'un antihistaminique dans le traitement des rhinites.....	p.154
II - Place des anti H <sub>1</sub> dans le traitement de l'asthme.....	p.175
III - Simulation de cas cliniques fréquents.....	p.182
SYNTHESE.....	p.187
CONCLUSION.....	p.190

---

AUBOUET (Emmanuelle). — Les antihistaminiques H1 dans l'allergie respiratoire. — 205 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1990).

---

**RESUME :**

L'allergie est un phénomène complexe et très répandu. On réserve ce terme à l'ensemble des maladies provoquées par l'activation des mécanismes de l'hypersensibilité immédiate. Celle-ci est la conséquence d'un conflit immunologique entre un allergène et une classe particulière d'anticorps : immunoglobulines E. Ce conflit aboutit à une libération massive de médiateurs chimiques, à partir de cellules cibles. L'histamine est le médiateur prépondérant.

Par fixation sur ses récepteurs H1, elle va entraîner des effets physiologiques responsables des manifestations allergiques.

Ces effets pourront être réduits par des antagonistes de l'histamine au niveau des récepteurs H1 : les antihistaminiques H1.

Ceux-ci comprennent une vingtaine de spécialités qui, de par leurs propriétés pharmacologiques, représentent un traitement de choix des manifestations allergiques. Les diverses propriétés latérales de ces produits permettent d'étendre le champ de leurs indications, mais sont sources d'effets secondaires (notamment la somnolence) et de contre-indications.

Au début des années 80, un renouveau est apparu dans leur profil pharmacologique avec l'apparition de produits dénués d'effets centraux et beaucoup plus spécifiques, ce qui amène à différencier les antihistaminiques en produits classiques et de nouvelle génération. En pathologie allergique respiratoire, les rhinites répondent favorablement à l'action de ces produits. Nous disposons d'un véritable « clavier antihistaminique » et sa connaissance permettra d'adapter la prescription en fonction du malade. Ces anti H1 furent longtemps mis à l'écart dans le traitement de l'asthme, mis à part le Kétotifène. Aujourd'hui, les nouvelles molécules semblent pouvoir y jouer un rôle.

---

**MOTS CLES :**

- Antihistaminiques H1.
  - Allergie respiratoire.
  - Rhinite.
- 

---

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.  
Juges : Monsieur le Professeur J.A. NICOLAS.  
Monsieur le Docteur B. EICHLER.  
Monsieur le Docteur G. LEHMANN.

---