

## Pharmacologie du domaine de l'histamine

R1.0.240419

### Table des matières

1.	L'histamine .....	2
1.1.	Biosynthèse et stockage .....	2
1.2.	Stocks de l'histamine : .....	2
1.3.	Récepteurs de l'histamine .....	3
2.	Antihistaminiques et allergie .....	3
2.1.	Allergie .....	3
2.2.	Mécanisme de l'allergie .....	4
2.3.	Manifestations cliniques .....	4
2.4.	Bases du traitement antiallergique .....	4
2.5.	Antihistaminiques H <sub>1</sub> .....	5
2.5.1.	Mécanisme d'action .....	5
2.5.2.	Effets .....	5
2.5.3.	Molécules .....	5
2.5.4.	Pharmacocinétique .....	6
2.5.5.	Effets indésirables .....	6
2.5.6.	Antagonisme fonctionnel de l'histamine .....	6
3.	Antihistaminiques et sécrétion gastrique .....	7
3.1.	Physiologie de l'acidité gastrique .....	7
3.2.	Antihistaminiques H <sub>2</sub> .....	7
3.2.1.	Mécanisme d'action .....	7
3.2.2.	Pharmacocinétique .....	8
3.2.3.	Indications .....	8
3.2.4.	Interactions médicamenteuses .....	8

# Pharmacologie du domaine de l'histamine

R1.0.240419

## 1. L'histamine

- Amine biogène retrouvée dans de nombreux tissus et cellules
  - Mastocytes
  - Basophiles
  - Lymphocytes
  - Neurones
  - Cellules entérochromaffines (estomac)
- Il s'agit d'un autacoïde : molécule sécrétée localement pour activer des cellules proches
- C'est d'un médiateur clé dans les processus inflammatoires allergiques
- Elle joue également un rôle clé
  - Dans la sécrétion acide gastrique
  - Dans la transmission nerveuse
  - Dans l'immunomodulation

### 1.1. Biosynthèse et stockage

- Dérivée à partir de l'acide aminé Histidine
- Métabolisée par la MAO et par des Diamine-oxydases

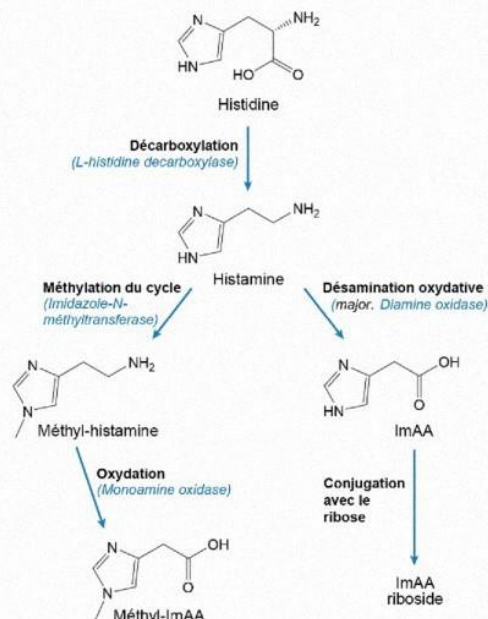


Figure 1 Synthèse et métabolisme de l'histamine (ImAA = Imidazole Acide Acétique)

### 1.2. Stocks de l'histamine :

Il existe deux types de stocks d'histamine

- Stocks à rotation **lente** : Mastocytes, basophiles
  - La libération implique une dégranulation complète
  - Le renouvellement des stocks prend plusieurs semaines
  - Libération stimulée par :
    - Processus allergique
    - Anaphylaxie
    - Destruction cellulaire due à une agression



## Pharmacologie du domaine de l'histamine

R1.0.240419

- Stocks à rotation **rapide** : Cellules entérochromaffines et système nerveux central
  - La synthèse et la libération se fait selon les besoins fonctionnels
  - La libération se fait en fonction de la stimulation

### 1.3. Récepteurs de l'histamine

Tableau I Récepteurs de l'histamine et effets de leur stimulation

ACTIONS DE L'HISTAMINE			
TISSU	EFFET DE L'HISTAMINE	MANIFESTATIONS CLINIQUES	TYPE DE RECEPTEUR
Poumons	Bronchoconstriction	Symptômes asthmatiformes	H1
Muscle lisse vasculaire	Dilatation des artérioles Dilatation des veinules post-capillaires Constriction veineuse	Erythème	H1
Endothélium vasculaire	Contraction et séparation des cellules endothéliales	OEdème, éruptions	H1
Nerfs périphériques	Sensibilisation des terminaisons afférentes	Démangeaison, douleur	H1
Cœur	Augmentation minime de la fréquence et de la contractilité	Discrètes	H2
Estomac	Augmentation de la sécrétion acide gastrique	Ulcère peptique, reflux	H2
S.N.C	Neurotransmetteur	Rythmes circadiens, éveil	H3

## 2. Antihistaminiques et allergie

### 2.1. Allergie

- L'allergie (*allos* altéré + *ergon* réaction) est une prédisposition à des réactions de type B
- Réaction immunitaire après exposition à des substances normalement inoffensives chez les personnes non allergiques : allergènes

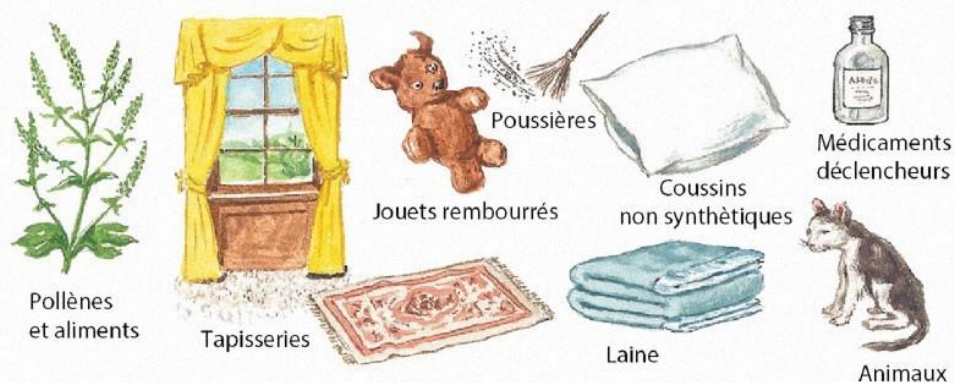


Figure 2 Exemples d'allergènes



## Pharmacologie du domaine de l'histamine

R1.0.240419

### 2.2. Mécanisme de l'allergie

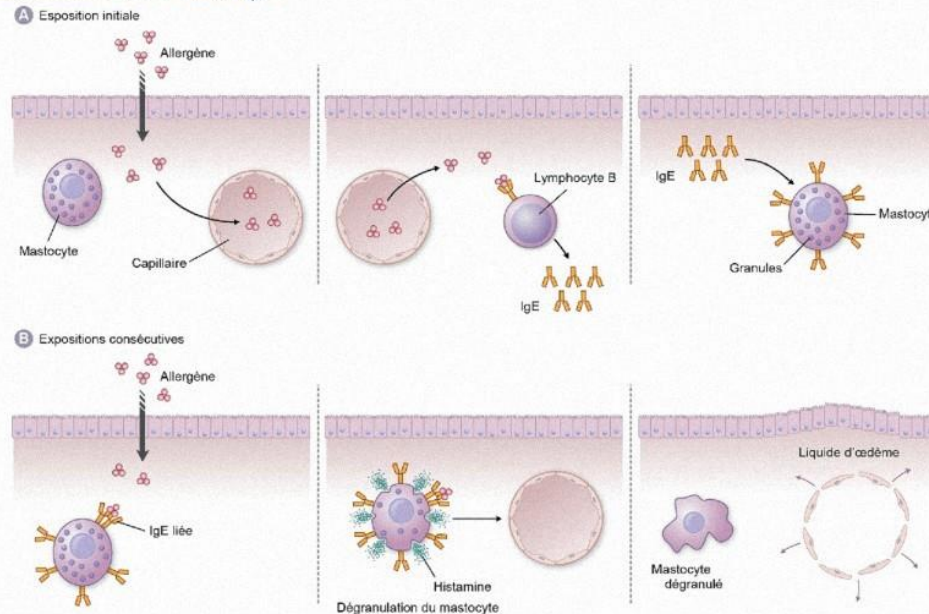


Figure 3 Mécanisme immunitaire de l'allergie

### 2.3. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'allergie regroupent :

- Des manifestations locales
  - Urticaire
  - Œdème
  - Rhinite avec écoulement nasal
  - Rougeur des yeux
- Des manifestations systémiques : anaphylaxie, pouvant être fatale
- Toutes les manifestations sont dues à la libération de l'histamine et son action sur les récepteurs  $H_1$

### 2.4. Bases du traitement antiallergique

- L'approche la plus évidente est d'empêcher l'action de l'histamine sur l'organisme
- Cette approche se fait par plusieurs méthodes :
  - Blocage au niveau des récepteurs  $H_1$  par des antagonistes spécifiques
  - Blocage de la dégranulation des mastocytes (stabilisation membranaire, cible toute une série de molécules dont l'histamine) – Non abordé ici
  - Inactivation des IgE – Non abordé ici
  - Antagonisme fonctionnel des actions de l'histamine – Non abordé ici
  - Traitement désensibilisant et / ou prophylactique – Non abordé ici



## Pharmacologie du domaine de l'histamine

R1.0.240419

### 2.5. Antihistaminiques H<sub>1</sub>

Antagonistes spécifiques des récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine

- Tous des récepteurs couplés à une protéine G
- Deux générations d'antihistaminiques H<sub>1</sub> qui se différencient par :
  - L'**ionisation** au pH sanguin physiologique
  - La **spécificité** par rapport aux récepteurs H<sub>1</sub>

#### 2.5.1. Mécanisme d'action

- Analogues structuraux de l'histamine
- Se fixent sur le récepteur H<sub>1</sub> qu'ils maintiennent en état inactif
- Il s'agit d'un antagonisme **compétitif réversible**

#### 2.5.2. Effets

- Surtout utilisés pour leurs effets vasculaires
- Inhibent l'accumulation de cellules inflammatoires dans les tissus affectés (pour la seconde génération)
- Ont des effets centraux dus au manque de spécificité
- Effets centraux minimes dans la seconde génération
  - A cause d'une lipophilie réduite
  - Une forte ionisation au pH sanguin empêchant le passage vers le SNC

#### 2.5.3. Molécules :

##### 2.5.3.1. Antihistaminiques H<sub>1</sub> de première génération

Tableau II Antihistaminiques H<sub>1</sub> de première génération et leurs indications

PRINCIPAUX ANTIHISTAMINIQUES H <sub>1</sub> DE PREMIERE GENERATION		
MOLECULE	BASE STRUCTURELLE	INDICATIONS PRINCIPALES
Diphenhydramine Carbinoxamine	Ethaloamine	Rhinite allergique Anaphylaxie Insomnie Urticaire Mal des transports
Pyrilamine / Tripelennamine	Ethylène diamine	Idem
Chlorpheniramine / Bromphéniramine	Alkylamine	Idem
Cyproheptadine / Phenindamine	Pipéridine	Idem
Prométhazine	Phénothiazine	Idem
Hydroxyzine / Cyclizine / Meclizine	Pipérazine	Sevrage alcoolique, anxiété
Doxépine	Dibenzoxépine tricyclique	Anxiété, dépression, prurit
Diphenhydramine Carbinoxamine	Ethaloamine	Rhinite allergique Anaphylaxie Insomnie Urticaire Mal des transports



## Pharmacologie du domaine de l'histamine

R1.0.240419

### 2.5.3.2. Antihistaminiques H<sub>1</sub> de seconde génération

Tableau III Antihistaminiques H<sub>1</sub> de seconde génération et leurs indications

PRINCIPAUX ANTIHISTAMINIQUES H <sub>1</sub> DE SECONDE GENERATION		
MOLECULE	BASE STRUCTURELLE	INDICATIONS PRINCIPALES
Cétirizine Lévocétirizine	Pipérazine	Rhinite allergique Urticaire
Acrivastine	Alkylamine	Rhinite allergique
Loratadine Desloratadine Lévocabastine Ebastine Fexofénadine Mizolastine	Pipéridine	Rhinite allergique Urticaire
Azelastine	Phtalazinone	+ Conjonctivite allergique
Olopatadine	Dibenzoxépine tricyclique	+ Conjonctivite allergique

### 2.5.4. Pharmacocinétique

- La pharmacocinétique dépend de la molécule avec certaines particularités :
- Bonne absorption orale avec une inactivation au premier passage hépatique (1<sup>ère</sup> génération)
- Distribution plus marquée pour la première génération
- Le métabolisme donne :
- Des formes inactives pour la 1<sup>ère</sup> génération
- Des formes actives pour la 2<sup>nde</sup>
- Elimination essentiellement rénale

### 2.5.5. Effets indésirables

Sont dus au manque de spécificité envers les récepteurs H<sub>1</sub> ciblés

- Périphériques :
  - De type anti-muscarinique : sécheresse buccale, constipation, vision floue, rétention urinaire
- Centraux :
  - Somnolence, confusion, maux de tête, troubles moteurs, excitation paradoxale chez l'enfant et la personne âgée

### 2.5.6. Antagonisme fonctionnel de l'histamine

Tableau IV Molécules réduisant certains effets de l'histamine

ANTAGONISTES FONCTIONNELS DE L'HISTAMINE		
ACTION DE L'HISTAMINE	ANTAGONISTE PRECONISE	EFFET RECHERCHE
OEdème nasal et congestion Conjonctivite (yeux rouges)	a sympathomimétiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naphazoline</li> <li>• Oxymétazoline</li> </ul>	Vasoconstriction locale
Collapsus, arrêt cardiaque (choc anaphylactique)	Adrénaline	Rétablissement de la tension artérielle, stimulation cardiaque



## Pharmacologie du domaine de l'histamine

R1.0.240419

### 3. Antihistaminiques et sécrétion gastrique

#### 3.1. Physiologie de l'acidité gastrique

- L'acidité gastrique est produite par la cellule pariétale
- La sécrétion est stimulée de différentes façons
- Elle implique une H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase

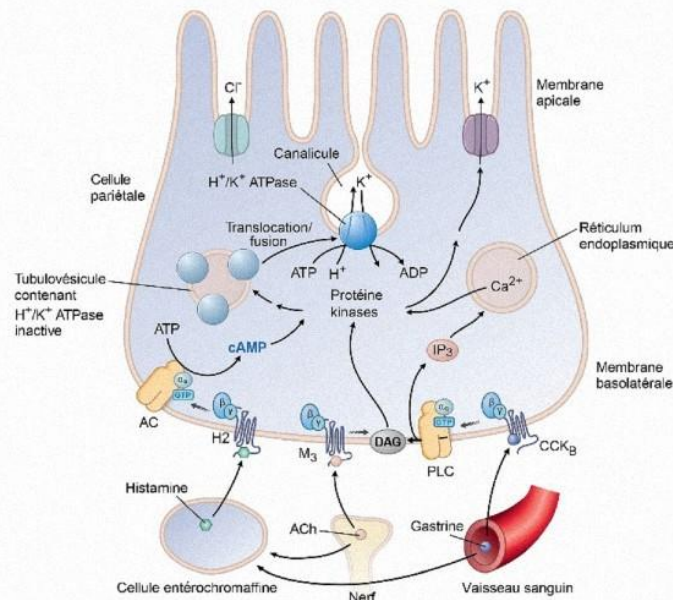


Figure 4 Origine et voies de stimulation de l'acidité gastrique

#### 3.2. Antihistaminiques H<sub>2</sub>

##### 3.2.1. Mécanisme d'action

- Les récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine sont intermédiaires dans l'activation de la sécrétion acide:
- Basale (à jeun, nocturne)
- Stimulée par les repas (gastrine)
- Leur blocage diminue une partie de la sécrétion

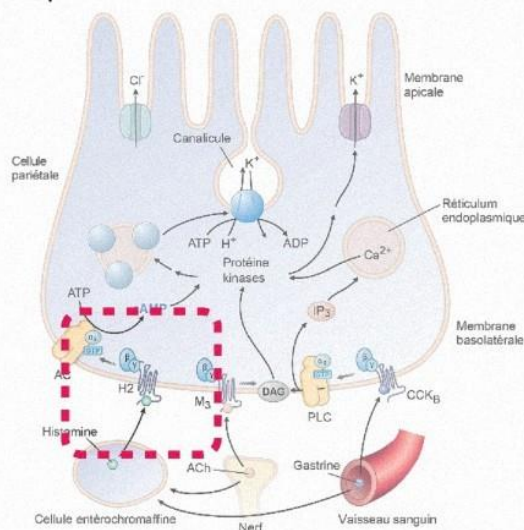


Figure 5 Cible des antihistaminiques H<sub>2</sub>



## Pharmacologie du domaine de l'histamine

R1.0.240419

- Il s'agit d'analogues structuraux de l'histamine
- Ces molécules ont une plus forte affinité pour les récepteurs H<sub>2</sub>

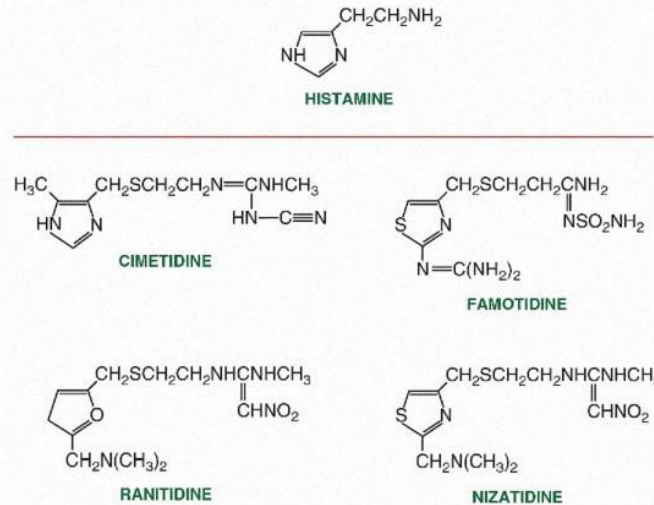


Figure 6 Principaux antihistaminiques H<sub>2</sub>

### Remarques

- Réduisent la sécrétion acide de 60 à 70%
- L'effet diminue au bout de quelques jours (jusqu'à 3 jours) : Hypergastrinémie en réaction à l'augmentation de pH

### 3.2.2. Pharmacocinétique

- Tous les antagonistes H<sub>2</sub> sont disponibles par voie orale
- Ils peuvent être administrés par voie injectable (comateux)
- Absorption **orale rapide**, pic en 1 à 3 heures
- Faible liaison aux protéines plasmatiques
- Excrétion rénale sous forme inchangée (65 à 90%) et conjuguée

### 3.2.3. Indications

Comme ils agissent sur la sécrétion acide basale nocturne, ils sont prescrits en une seule prise nocturne

- Ulcère peptique
- Dyspepsie
- Gastrite
- Reflux gastro-œsophagien

### 3.2.4. Interactions médicamenteuses

- La Cimetidine est un puissant inhibiteur de la CYT P450
  - Le pouvoir inhibiteur change en fonction de la molécule
  - Il est nul pour la Famotidine et la Nizatidine
- Cimetidine > Ranitidine > (Famotidine + Nizatidine = 0)