

Pharmacologie de l'Histamine

L'**Histamine** est un médiateur important des **réactions allergiques et inflammatoires** (les anti-histaminiques sont des substances largement utilisées contre les allergies). Ils jouent un rôle dans la **sécrétion acide gastrique** (anti-ulcéreux historique) et constituent un **neuromédiateur** et un **neuromodulateur** (↓ de la vigilance si un médicament en contient)

I. Pharmacologie fondamentale

L'Histamine existe dans les plantes, dans le venin et dans les sécrétions urticantes.

Sa synthèse se fait à partir de la **L-Histidine**, puis elle est rapidement emmagasinée ou inactivée. Elle est alors **très peu excrétée** sauf lors de rares pathologies de tumeurs ou d'ulcère gastrique

L'Histamine mastocytaire est abondante dans les zones de lésions tissulaires potentielles :

- Nez bouche pied
- Surfaces internes
- Vaisseaux sanguins, points de pression et bifurcations

L'Histamine non mastocytaire se répartit dans :

- Plusieurs tissus dont encéphale (neuromédiateur lié à l'éveil, T°, l'homéostasie Cardio-vasculaire, contrôle endocrinien...)
- Cellules du fundus gastrique : entérochromaffines (activation des C pariétales → sécrétion d'HCl)

II. Stockage et libération

L'Histamine est stocké dans les granules des **basophiles** et des **mastocytes**, liée à l'**héparine**. Puis elle est libérée selon plusieurs mécanismes

A) Libération immunologique

C'est le mécanisme le plus important. La cellule est sensibilisée par un anticorps **IgE** et subit une **dégranulation si elle est exposée** au bon IgE (re-présentation donc). Les granules contiennent l'histamine liée à l'héparine, de l'ATP... La dégranulation entraîne ensuite une accélération de son propre mécanisme (**autocrine**) et la dégranulation des voisins (**paracrine**). Le déversement est donc extrêmement **brutal** entraînant des **réactions de type I** (anaphylaxie) et des réactions **inflammatoires** aiguës (Vasodilatation locale, Fuite de plasma)

L'histamine module sa propre libération par **rétrocontrôle négatif** (H2)

B) Libération mécanique / chimique

Certains produits (morphine) peuvent délier l'histamine de l'héparine et entraîner sa **libération sans dégranulation** ni ATP dépensé.

III. Pharmacodynamie (description de ce que le médicament fait à l'organisme. Quoi ? Vous saviez ?)

L'effet biologique se fait par liaison à 3 types de **récepteurs à 7TM** associés à une protéine G, situés à l'intérieur ou sur la membrane. Si les structures de H1 et H2 sont connues, celle de H3 est encore en cours (pas facile à étudier à cause de sa localisation)

Recepteur	Distribution	Second messenger
H1	Muscle lisse, endothélium, cerveau	IP3, DAG
H2	Estomac, myocarde, mastocytes, cerveau	AMPc
H3	Pré synaptique	Protéine G

IV. Effets sur les tissus

- Système cardio-vasculaire
 - Perfusion Histaminique entraîne hypotension et FC (par vasodilatation + tachycardie réflexe). De plus on constate rougeurs au visage et au cou, céphalées et Œdèmes.
 - Le blocage de H1 suffit chez l'Homme pour bloquer les effets vasculaires de H1 et H2.
 - Au niveau cardiaque implication des récepteurs H2, contractilité, FC
- Muscle lisse gastro-intestinal
 - A forte dose : diarrhée
- Muscle lisse bronchiolaire
 - Bronchoconstriction uniquement chez malades (asthme / mucoviscidose)
- Terminaisons nerveuses
 - Stimulation des fibres sensibles (douleur/prurit)
- Tissus sécrétoires
 - Stimulation gastrique (H2)
 - Stimulation sécrétion grêle et colon
- Autres
 - Non significatif sur œil et tractus urinaire
 - Attention femme enceinte (contraction utérine)

V. Pharmacologie clinique (efficacité et sécurité des médicaments chez l'homme. Ouais bah moi je savais pas!!!)

Les Histaminiques ne sont plus utilisées face aux nouveaux médicaments, contrairement aux **anti-Histaminique**. Ceux-ci prennent 3 voies dont 1 vraiment efficace : les **antagonistes des récepteurs**

A) Antagonistes récepteurs H1

1. Pharmacologie fondamentale

On les sépare en **2 générations** en fonction de l'effet sédatif, moindre pour ceux de la 2^e génération car la distribution au SNC est moindre.

Le médicament est **rapidement résorbé** (pic en 1-2 h) mais son action dure de **4 à 24h** en fonction de la génération. (4-6h pour la 1^{re}, 12-24h pour la 2^e)

Enfin, le métabolisme est essentiellement **hépatique**.

2. Pharmacodynamie

Ce sont des antagonismes **compétitifs, réversibles, de puissance négligeable sur H2** (La stimulation des sécrétions gastriques continue de se faire)

3. Pharmacologie clinique

Ces anti-histaminiques sont très largement utilisés contre les **allergies** de la rhinite à l'urticaire. Il peuvent être utilisés contre le **mal des transports** et sont plus ou moins utiles contre les **troubles vestibulaires** ainsi que les **nausées et vomissements de la grossesse**.

Il existe une certaine **toxicité** liée à son action sur le SNC (notamment **sédation**, anticholinergiques). Il faut donc prévenir le patient de ne pas faire de funambulisme entre la tour Eiffel et l'arc de triomphe juste après !

De plus, il existe de **interactions médicamenteuses** (ex : Pamplémousse) auxquelles on doit faire gaffe.

B) Antagonistes récepteurs H₂

Le but initial est d'agir sur la sécrétion gastrique d'HCl

1. Pharmacologie fondamentale

Ils sont disponibles sous des formes extrêmement **variables**, ont une **durée de vie courte** ($T_{1/2} = 1-4$ h) et sont éliminés essentiellement par les **reins**.

2. Pharmacodynamie

Ils entrent en **compétition** avec récepteurs H₂, sont **réversible** et **spécifique**

Ils ont des **effets sécrétoires** (↓ sécrétion acide gastrique et de la pepsine) mais peu d'effet sur le muscle gastrique (= motilité)

Enfin, ils ont **peu d'autres effets** (en particulier CV) et ça c'est cool car il n'y a pas d'effets secondaire

3. Pharmacologie clinique

Ces anti-histaminiques sont plutôt utilisés pour des pathologies comme l'**Ulcère Gastro-Duodénal**, le **reflux** ou l'**oesophagite**

La **toxicité** survient dans **1 à 2% des cas** et en général sans gravité (diarrhée, vertige, somnolence, céphalées, exanthème). Les autres complications ultra-super-rares-qui-arrivent-jamais sont :

- confusion, délire (SNC)
- Gynécomastie, galactorrhée
- Cytopénies (↓ du nombre de cellules)
- Toxicité hépatique, grossesse

Il faut tout de même prendre des **précautions chez les insuffisants rénaux !!** (Le métabolisme étant essentiellement rénal)