



Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Mémoire présenté par :

Docteur Mariame CONDE

**POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ
EN MÉDECINE**

OPTION : PÉDIATRIE MEDICALE

Sous la direction du Professeur KOUJMANE WIDADE

Session Juin 2023

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION	8
ANTIHISTAMINIQUES	10
1. HISTAMINE :	11
2- LES ANTIHISTAMINIQUES.....	18
3. LES ANTI H1 DE 1ERE GENERATION	20
4. LES ANTI H1 DE 2 ^E ME GENERATION	22
5- PHARMACOLOGIE	24
6. LES INDICATION	27
7- CONTRE-INDICATIONS	27
8- EFFETS INDESIRABLES	28
9. ASSOCIATIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS	30
10- MODALITES DE PRESCRIPTION	30
11- LES ANTIHISTAMINIQUES H2	30
INDICATIONS MAJEURES DES ANTIHISTAMINIQUES EN PEDIATRIE	33
II.1 EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE	34
II.1 .1 Urticaire	34
II.1.1.1 Introduction	34
II.1.1.2 Physiopathologie	34
II.1.1.3 Diagnostic	35
II.1.1.5 Étiologies	38
II.1.1.6 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL [18]	40
II.1.1.7 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	40
II.1.2 LA DERMATITE ATOPIQUE	41
II.1.2.1 Introduction	41
II.1.2.2 Physiopathologie	41
II.1.2.3 Clinique	42

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

II.1.2.4 Diagnostic différentiel.....	44
II.1.2.5 Prise en charge thérapeutique	45
II.1.3 PRURIGO.....	49
II.1.3.1 Introduction.....	49
II.1.3.2. Différentes formes cliniques.....	49
II.1.3.3 Traitement	50
II.2 Les indications des antihistaminiques en ORL	50
II.2.1 Rhinite Allergique.....	50
II.2.1.1 Introduction.....	50
II.2.1.2 Exploration de l'allergie	51
II.2.1.2.1 Histoire clinique	51
II.2.1.2.2 Classification	51
II.2.1.2.3 Bilan complémentaire	52
II.2.1.2.4 Prise en charge de l'allergie	53
II.2.1.2.4.1 Mesures environnementales	53
II.2.1.2.4.2 Traitement médicamenteux	54
II.2.1.2.4.3 Immunothérapie spécifique	54
II.2.1.2.4.4 Comorbidités	54
II. 3 II.3 Les Allergies alimentaires	54
Conclusion	57
RESUME.....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	60

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : allergies alimentaires

AC : anticorps

AINS : antiinflammatoire non stéroïdien

AIA : auto injecteur d'adrénaline

AMM : autorisation de mise sur marché

AMP : adénosine mono phosphate

AMPc : adénosine mono phosphate cyclique

ARIA : allergic rhinitis and its impact on asthma

BSACI : society of allergy and clinical immunology

CA : conjonctivite allergique

C à C : cuillère à café

C à S : cuillère à soupe

CAS : conjonctivite allergique saisonnière

CP : comprimé

DA : dermatite atopique

DC : dermocorticoïdes

EA : eczéma atopique

HCl : acide chlorhydrique

Ig : immunoglobuline

IPP : inhibiteur de pompe à proton

ITS : immunothérapie spécifique

Kg : kilogramme

Mg : milligramme

ml : millilitre

OMS : organisation mondiale de la santé

ORL : oto-rhino-laryngologie

SEIPA : syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires

SPLF : société de pneumologie de langue

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

UCC : urticaire idiopathique chronique

µg : microgramme

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Métabolisme de l'histamine

Figure 2 : Schéma montrant le mécanisme de la libération immunologique de l'histamine

Figure 3 : Récepteurs histaminergiques et leurs molécules de signalisation

Figure 4 : Mécanisme d'action des antihistaminiques H2

Figure 5 : Exemple d'urticaire typique avec lésions annulaires centrifuges parfois polycycliques ou d'œdème associé des extrémités

Figure 6: angioœdème

Figure 7 : Urticaire intense déclenchée par la prise d'antibiotiques

Figure 8 : Urticaire aigue chez un nouveau-né de 20 jours en rapport avec une allergie aux protéines de lait de vache

Figure 9 : Prurigo aigu dû à des piqûres d'insectes

Figure 10 : Classification de la sévérité de la rhinite allergique selon la classification ARIA

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différents récepteurs de l'histamine

Tableau 2 : Effets biologiques de l'histamine sur les récepteurs H1

Tableau 3 : Effets biologiques de la stimulation des récepteurs H1 à l'histamine

Tableau 4 : Liste exhaustive des antihistaminiques de 1ere génération

Tableau 5 : Liste exhaustive des antihistaminiques de 2eme génération

Tableau 6 : Principaux antihistaminiques H1

Tableau 7 : Pharmacocinétique des antihistaminiques H2

Tableau 8: Classification des urticaires, établie par la coopération de L'EAACI

Tableau 9 : Principales causes d'urticaire aigue chez l'enfant

INTRODUCTION

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Les antihistaminiques sont des médicaments qui permettent de réduire ou d'éliminer les effets de l'histamine, par action sur les récepteurs de l'histamine. Seuls les agents qui ont pour effet thérapeutique principal la modulation négative des récepteurs de l'histamine sont appelés antihistaminiques [1]

Dans l'usage général, le terme antihistaminique désigne uniquement les antagonistes des récepteurs H1, appelés antihistaminiques H1.

Les antihistaminiques H1, en se fixant sur les récepteurs à l'histamine, inhibent d'une manière compétitive ses effets et plus particulièrement l'effet Vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses.

Au sens large une substance est antihistaminique si elle inhibe la synthèse, la libération ou les possibilités d'action de l'histamine [2].

Le mot « histamine » vient du grec histos qui signifie « tissus », d'où l'histamine fut extraite, puis isolée à partir de 1910 (H. Dale).

Tous ses rôles ne sont pas clairement élucidés, toutefois, on sait qu'elle peut agir dans l'organisme sur au moins deux types de récepteurs histaminergiques [3] :

- Les récepteurs H1, dont la stimulation provoque les effets habituellement observés au cours des réactions anaphylactiques et allergiques ;
- Les récepteurs H2, dont la stimulation provoque une sécrétion abondante des glandes gastriques.

Chaque type de récepteurs est caractérisé par une famille de médicaments bloquants particuliers :

- Bloqueurs H1 ou antihistaminiques H1 ; ex : prométhazine = PHENERGAN
- Bloqueurs H2 ou antihistaminiques H2 ; ex : cimétidine = TAGAMET.

ANTIHISTAMINIQUES

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

1. HISTAMINE :

L'histamine ou 2-(4-Imidazolyl)-éthylamine est un médiateur fondamental dans la pathophysiologie de l'état allergique dans les muscles lisses, les muqueuses et la peau [4].

C'est un médiateur chimique sécrété et excrété par les mastocytes, les basophiles, les cellules chromaffines de l'estomac et les neurones (cellules émettrices). Il agit sur des cellules réceptrices par l'intermédiaire de récepteurs

(Macromolécules capables de fixer spécifiquement l'histamine qui est le ligand).

1-1) Métabolisme de l'histamine [5]

L'histamine, beta imidazol éthylamine, est formée par décarboxylation de l'histidine sous l'action d'une histidine décarboxylase, dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal (vitamine B6). On trouve de l'histamine dans les aliments carnés avariés (poissons, pâtés, viandes faisandées). L'histamine traverse difficilement la barrière intestinale sauf quand elle est associée à d'autres amines de dégradation, putrescine et cadavérine. Elle est véhiculée dans le sang lié à une glycoprotéine et aux éléments figurés, à une concentration de 50 µg/l.

L'histamine est inactivée dans l'organisme par trois processus enzymatiques (figure 1). Le premier est une désamination oxydative sous l'effet d'une diamine oxydase, l'histaminase, présente dans le rein, la muqueuse intestinale, les plaquettes sanguines et à un moindre degré dans le foie et les poumons.

Au cours de la grossesse on constate une augmentation de l'activité histaminasique du placenta maternel.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

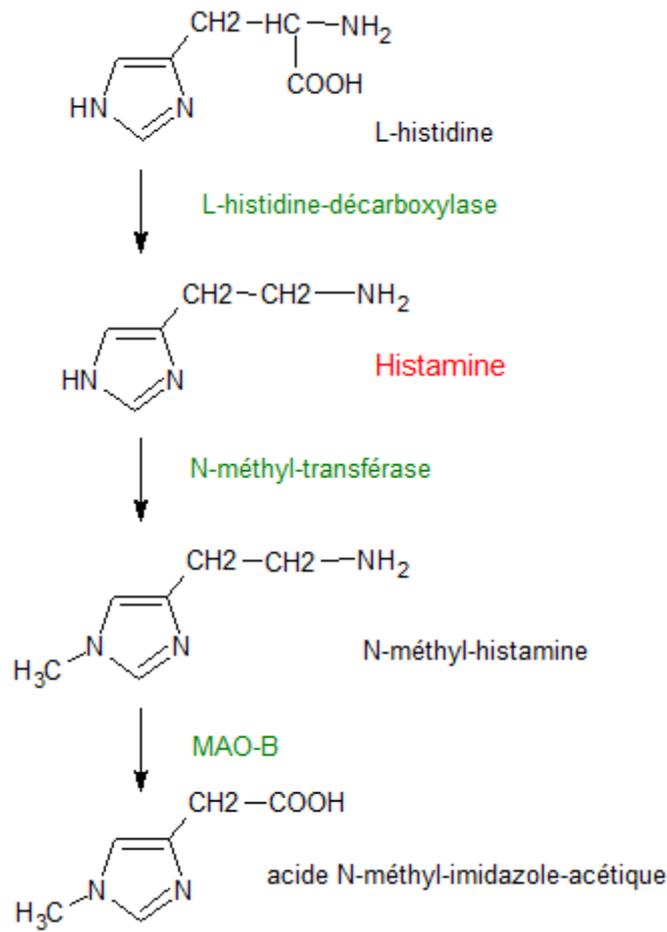


Figure 1 : Métabolisme de l'histamine

Il se forme de l'imidazolacétaldéhyde qui se transforme en acide imidazolacétique.

Le deuxième processus est une transméthylation sur la fonction amine secondaire sous l'influence d'une N-méthyl transférase. La méthyl histamine formée est ensuite attaquée par une aminoxydase pour donner l'aldéhyde méthylimidazolacétique.

Le troisième mécanisme est une acétylation de la fonction amine primaire qui survient dans l'intestin sous l'influence d'enzymes microbiennes. Il se forme de l'acétyl-histamine.

1-2) Stockage et libération de l'histamine [6]

L'histamine est stockée après être synthétisée, dans deux compartiments :

Un compartiment cellulaire (mastocytes et basophiles) et un compartiment tissulaire (dans le cerveau et l'estomac), moins important quantitativement.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

La libération de l'histamine fait appel à un mécanisme immunologique, le plus important, qui aboutit à la dégranulation des mastocytes, lorsqu'elles sont stimulées par un allergène. Ce mécanisme passe par des cellules qui sont sensibilisées par des IgE portés à leur surface. C'est le médiateur des réactions allergiques immédiates.

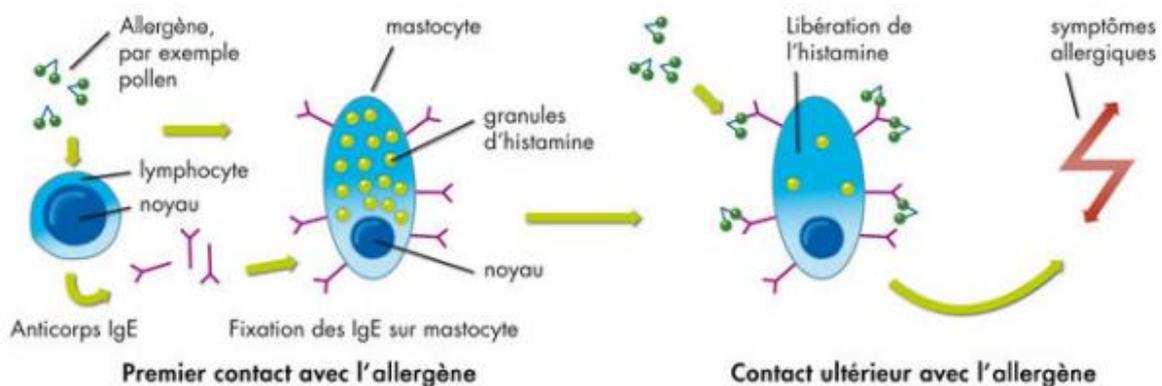


Figure 3 : Schéma montrant le mécanisme de libération immunologique de l'histamine

Une libération chimique ou mécanique de l'histamine peut se voir dans certains cas, notamment sous l'influence de médicaments ou de produits toxiques. Les cellules de type entérochromaffine de l'estomac libèrent de l'histamine lorsqu'elles sont stimulées par la gastrine.

1- 3) Récepteurs et effets de l'histamine [4-7]

Quatre types de récepteurs de l'histamine ont été identifiés, qui ont des degrés divers de responsabilité dans la médiation d'une réponse allergique. Ils appartiennent à la famille des récepteurs de la rhodopsine, à sept passages transmembranaires et sont couplés à des protéines G.

Les récepteurs H1 et H2 sont présents sur un large éventail de cellules (endothéliales, épithéliales, musculaires lisses, neurones et cellules du système immunitaire inné et acquis) et, lorsqu'ils sont actifs, ils stimulent à la fois la phase précoce de la réponse allergique (vasodilatation entraînant érythème, gonflement et hypotension) et la phase tardive de la réponse, en régulant à la hausse la production de cytokines et les molécules d'adhésion cellulaire, ce qui entraîne un

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

état pro-inflammatoire . Les antagonistes des récepteurs H(2), tels que la ranitidine, agissent principalement sur la muqueuse.

Les récepteurs H3 surtout présynaptiques, présents notamment dans le cerveau, et des récepteurs H4 décrits plus récemment. Le rôle des récepteurs H1 et H2 est le mieux connu.

- **Les récepteurs H1** : La stimulation des récepteurs H1 entraîne :

- a. Contraction des fibres lisses, notamment bronchiques et digestives.
- b. une vasodilatation capillaire.
- c. par effet central, une augmentation de la vigilance

- **Les récepteurs H2** : La stimulation des récepteurs H2 qui agissent par l'intermédiaire de l'AMP cyclique entraîne :

- a. Une augmentation de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique qui peut être considérée comme le principal effet H2.
- b. une stimulation cardiaque : effets inotrope et chronotrope positifs
- c. une vasodilatation :

La stimulation par l'histamine des autorécepteurs présynaptiques H3 réduit la libération d'histamine au niveau du système nerveux central et périphérique et le blocage de ces récepteurs augmente la libération d'histamine qui stimule la vigilance.

Type	Proteine G	Localisation	fonction
H1	Gq/11	Muscles lisses	contraction des muscles lisses, bronchoconstriction, tachycardie
		Endothélium	vasodilatation, hypotension, urticaire, douleur
		SNC	maintien de l'état de veille
H2	Gs	Paroi de l'estomac	Régulation de l'acide gastrique
H3	Gi/o	autorécepteurs présynaptiques des neurones centraux	inhibe la libération de l'histamine, acétylcholine, noradrénaline, sérotonine...
H4	Gi/o	cellules hématopoïétiques	Différenciation des myéloblastes et promyélocytes chimiotaxie des éosinophiles libération d'IL-16

Tableau 1 : les différents récepteurs de l'histamine

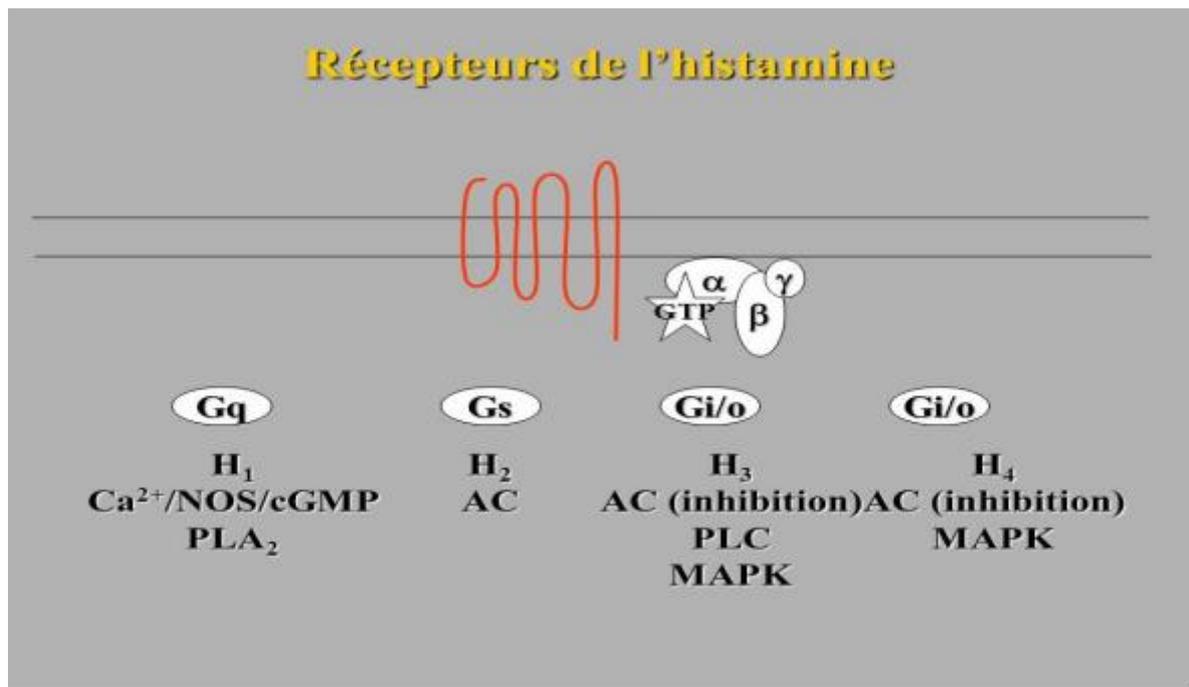


Figure 4 : Les récepteurs histaminergiques et leurs molécules de signalisation

1.4) Effets biologiques de l'histamine [1]

Les effets biologiques de l'histamine sont de 2 types: périphériques et centraux.

1-4.1 Effets périphériques

L'action est orientée sur la musculature lisse (intestinale et respiratoire).

➤ Au niveau des Bronches, les récepteurs H₁ sont impliqués et les effets sont la contraction et les manifestations asthmatiformes (dyspnée, toux, bronchospasme). Ces récepteurs H₁ sont appelés des récepteurs d'irritation, ils provoquent une hyperréactivité bronchique en relation avec les systèmes sympathique et parasympathique.

➤ Au niveau Nasal, les effets observés sont: éternuement, rhinorrhée, bouchement nasal.

➤ Au niveau de l'intestin, les récepteurs impliqués sont les récepteurs H₁ et l'effet observé est la contraction intestinale pouvant conduire au pire des cas à l'occlusion intestinale.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

➤ Au niveau de l'utérus, les récepteurs H2 interviennent et on assiste à l'utéro-relaxation (utérus gravide).

➤ Au niveau cardiovasculaire, les effets portent sur les vaisseaux, les capillaires et le cœur :

*Vaisseaux: Il y a possibilité d'hypertension ou d'hypotension, de contraction des artérioles et des veinules pouvant entraîner des éléments de choc.

*Capillaires: dilatation et augmentation de la perméabilité capillaire provoquant des œdèmes.

*Cœur: diminution de la conduction intracardiaque avec hypotension favorisée par la dilatation capillaire. On assiste également à la diminution de la conduction intracardiaque avec hypotension favorisée par la dilatation capillaire; dilatation coronarienne et augmentation du débit cardiaque. On observe enfin des effets chronotropes et inotropes positifs entraînant tachycardie et élévation de la pression artérielle.

*Au niveau digestif: le récepteur impliqué est le type H2 induisant une sécrétion des sucs digestifs (HCl). Une sécrétion excédentaire entraîne des ulcères gastroduodénaux aggravés par les contractions. Il y a également augmentation de la sécrétion salivaire, pancréatique, intestinale et lacrymale.

1-4.2 Effets centraux

L'histamine intervient dans la régulation de l'activité mentale avec une modification du comportement psychomoteur. La stimulation du récepteur H1 induit la sédation; celle du récepteur H2 induit l'excitation.

Plusieurs études suggèrent que l'histamine interviendrait dans le mécanisme de thermorégulation et de consommation hydrique.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Nous pouvons résumer les effets biologiques de l'histamine sur les récepteurs H1 dans le tableau suivant. (Tableau 1)

Tissus	Effets biologiques
Poumon	Bronchoconstriction, oedème
Intestin	Contraction
Cœur	Inotrope positif
Artère	Vasodilatation, oedème
Système nerveux central	Stimulation
Muqueuses nasales	Vasodilatation, sécrétions
Peau	Vasodilatation, oedème, douleur

Tableau 1: Effets biologiques de l'histamine sur les récepteurs H1

Tableau 2 : Effets biologiques de l'histamine sur les récepteurs H1

2- LES ANTIHISTAMINIQUES

2-1 CLASSIFICATION DES ANTIHISTAMINIQUES [2]

On peut classer les antihistaminiques en trois catégories selon leur niveau d'action :

- **Inhibiteurs de la synthèse de l'histamine**

La tritoqualine (Hypostamine®) inhibe l'histidine carboxylase, et l'oxatomide (Tinset®) inhibe l'activation du mastocyte en s'opposant aux mouvements intracellulaires du calcium.

- **Inhibiteurs de la libération d'histamine**

Les b-stimulants augmentent le taux d'AMPc en activant la synthèse (Adrénaline, Isuprel®, Bricanyl®); la théophylline et l'aminophylline augmentent le taux d'AMPc en inhibant sa destruction ; cette augmentation de l'AMPc entraîne une diminution de la libération d'histamine par les mastocytes. Cette libération peut aussi être gênée par les produits qui modifient les échanges de calcium à travers la membrane cellulaire : oxatomide et chromoglycate disodique (Nalcron®).

- **Inhibiteurs des possibilités d'action de l'histamine**

Les antagonistes spécifiques de l'histamine agissent sur les récepteurs de l'histamine. Seuls sont utilisés en clinique les anti-H1 et anti-H2. Il s'agit d'un blocage compétitif à faible dose (un excès d'histamine peut le déplacer), et non compétitif à forte dose.

2- 2 Les Antihistaminiques de synthèse (Anti-H1):

2-2.1 Généralités : [8-9]

Les antihistaminiques H1 sont des antagonistes compétitifs s'opposant aux effets de l'histamine. Ils sont utilisés depuis plus de cinquante ans dans le traitement de diverses manifestations d'origine allergique notamment rétinite et/ou les conjonctivites allergiques, mais également dans d'autres indications liées aux propriétés anticholinergiques des plus anciennes molécules : les désordres

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

dermatologiques comme la dermatite atopique et l'urticaire de même que pour l'asthme et l'anaphylaxie.

2-2.2 Mode d'action et propriétés pharmacologiques [8-10]

Sous l'influence de phénomènes allergiques, l'histamine est libérée avec d'autres médiateurs lors de la dégranulation des mastocytes tissulaires (peau, intestin, foie, bronches, tumeurs) et des basophiles circulants.

L'histamine exerce ses différents effets biologiques en activant des récepteurs membranaires spécifiques.

Les récepteurs H1 (couplés à une protéine Gq) se localisent essentiellement au niveau des muscles lisses, de l'endothélium vasculaire, des leucocytes et des cellules nerveuses cérébrales ou périphériques.

Localisation	Effet biologique
Artères	Vasodilatation, œdème
Cœur	Inotrope +
Intestin	Contraction
Muqueuse nasale	Vasodilatation, sécrétion
Peau	Vasodilatation (érythème), œdèmes, douleur
Poumon	Broncho- constriction, œdème
Système nerveux central	Migraines, stimulation de l'éveil, vomissements

Tableau 3 : Effets biologiques de la stimulation des récepteurs H1 à l'histamine

Les antihistaminiques H1 sont des antagonistes compétitifs, réversibles pour la plupart, et très sélectifs des récepteurs H1. Ils s'opposent donc aux effets de l'histamine, notamment au niveau de la peau, des vaisseaux et des muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales. Ils inhibent ainsi l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses.

Certains composés sont également des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et présentent donc des effets anticholinergiques.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Cette action peut être considérée comme un authentique effet indésirable, mais peut aussi, au contraire, être exploitée lors de l'utilisation d'un antihistaminique H1 dans certaines indications, notamment en prémédication

Préopératoire. Sont ainsi distingués :

3. Les Anti H1 de 1ère génération [11]

Les Anti H1 de 1 ère génération dits anticholinergiques, comme la dexchlorphéniramine, la prométhazine ou l'hydroxyzine.

Ces molécules ont été développées dans les années 1940 suite aux travaux de Bovet et Staub. Leur fixation sur le récepteur H1 se fait de façon compétitive par rapport à l'histamine et est donc susceptible d'être levée par un nouvel afflux d'histamine.

Les anti-H1 de première génération sont classés en six grandes familles en fonction de leur structure polycyclique et de la nature de leur atome de liaison au groupement éthylamine : les éthylène diamines, les éthanolamines, les alkylamines, les phénotiazines, les pipérazines et les pipéridines.

La majorité possède, en plus de l'activité antihistaminique, des effets pharmacologiques qui sont secondaires à leur manque de spécificité pour les récepteurs histaminiques (analogie de structure avec d'autres amines).

Leurs propriétés anti-sérotoninergiques peuvent ainsi entraîner une prise de poids, et leurs propriétés anticholinergiques peuvent être responsables d'effets secondaires atropiniques : rétention d'urines, hypertension intra oculaire, sécheresse buccale, mais aussi effet antinaupathique.

Du fait de leur passage de la barrière hémato-méningée, ces molécules sont également responsables d'effets secondaires centraux. Elles occasionnent en particulier une somnolence qui peut avoir une répercussion importante sur les activités quotidiennes.

La plupart des anti-H1 de première génération sont métabolisés par le foie, et interfèrent avec le cytochrome P450. Ceci doit être pris en compte lors de leur prescription chez des sujets recevant de façon concomitante d'autres traitements

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

susceptibles d'interférer avec ce même cytochrome (macrolides, cimétidine, ou imidazolés en particulier). En raison de la brièveté de la demi-vie de ces molécules, les utilisateurs sont souvent contraints à plusieurs prises quotidiennes. Un effet agoniste peut enfin survenir au début du traitement, ce qui peut aggraver transitoirement les troubles.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Familles	1 ^{ère} génération
Alkylamines	Chlorphéniramine (Polaramine®)
Pipérazines	Hydroxyzine (Atarax®)
Pipéridines	Cyproheptadine (Périactine®)
Ethanolamines	Diphenhydramine (Actifed jour et nuit®, Nautamine®) Doxylamine (Donormyl®) Dimenhydrinate (Dramanine®, Nausicalm®)
Phénothiazines	Promethazine (Phenergan®) Alimemazine (Theralene®) Oxomemazine (Toplexil®) Mequitazine (Primalan®)
Ethylène ne diamines	Antazoline Pyrilamine Tripelenamine

Tableau 4 : Liste non exhaustive des antihistaminiques de 1^{ère} génération

4. Les Anti H1 de 2^{ème} génération

Les Anti H1 de 2^{ème} génération dits non anticholinergiques, comme la loratadine ou la cétirizine, qui sont le plus souvent non sédatifs en raison de leur faible pénétration dans le cerveau (sauf l'oxatomide). Ils n'ont pas, en principe, d'effet sur la repolarisation cardiaque. La cétirizine, dérivé carboxylé de l'hydroxyzine, inhibe la libération de diverses cytokines et de leucotriènes en plus de son effet antagoniste H1 [8-11].

La définition « d'antihistaminiques de deuxième génération » a été établie par consensus: on définit comme Anti-H1 de deuxième génération des molécules

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

antihistaminiques apparues sur le marché après 1980 et qui présentent au moins une des propriétés suivantes :

- Meilleure sélectivité pour les récepteurs H1 de l'histamine ;
- Absence de sédation ;
- Propriétés antiallergiques indépendantes de leur antihistaminique.

Les anti-H1 de deuxième génération possèdent une meilleure spécificité/sélectivité vis-à-vis des récepteurs H1 périphériques, ce qui permet de limiter leurs effets secondaires en particulier muscariniques.

En raison d'une faible liposolubilité, ils passent peu ou pas du tout la barrière hémato-méningée, ce qui réduit les effets centraux. Ces molécules ne sont toutefois pas entièrement dépourvues d'effets sur le système nerveux central.

Les dernières molécules à avoir été commercialisées sont la desloratadine (Aerius®), la fexofénadine (Telfast®), et la levocétirizine (Xyzall®) qui sont respectivement les métabolites majoritaires de la loratadine et de la terfénadine, et le R-énantiomère de la cétirizine.

Certains les appellent anti-H1 de troisième génération, mais cette appellation n'a pas fait à ce jour l'objet d'un consensus.

Certains anti-H1 de deuxième génération (azélastine, ébastine, loratadine, et mizolastine) sont métabolisés au niveau hépatique, et interfèrent avec le cytochrome P450. D'autres molécules (acrivastine, cétirizine, levocétirizine, desloratadine) ne sont pas métabolisées via le cytochrome P450.

La fexofénadine est éliminée de façon inchangée dans les selles après excrétion biliaire. L'acrivastine et la fexofénadine sont éliminées pour plus de 50 p. 100 par voie rénale. L'élimination de ces dernières molécules, de même que celle de la cétirizine, peut donc être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination de la cétirizine peut également être réduite chez les sujets présentant une insuffisance hépatique.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Familles	2 ^{ème} génération
Pipérazinés	Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) Levocétirizine (Xyzall®)
Pipéridinés	Fexofénadine (Telfast®) Loratadine (Clarityne®) Desloratadine (Aerius®) Mizolastine (Mizollen®) Ebastine (Kestin®) Rupatadine (Wystamm®)
Autres	Bilastine (Inorial®, Bilaska®)

Tableau 5: Liste non exhaustive des antihistaminiques de 2^{ème} génération

5- PHARMACOLOGIE :

5-1 Pharmacocinétique [7-9]

La plupart des anti-H1 sont bien absorbées par voie orale, avec une bonne biodisponibilité. Le métabolisme des anti-H1 est très variable allant de pas ou peu de métabolisme (féxofenadine) à un métabolisme total (via les cyp 450) produisant des composés dont certains sont pharmacologiquement plus actifs de la molécule mère (exp : la desloratadine est un métabolite actif de la loratadine). L'élimination est également variable (urinaire ou fécale).

La nature lipophile de ces molécules permet leur passage dans le placenta et à travers la barrière hémato-encéphalique. Cette accessibilité au SNC est responsable de la plupart des effets secondaires rencontrés chez les patients. Ces derniers effets peuvent varier d'une simple diminution de la vigilance et de la capacité de concentration à une faiblesse musculaire et une

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

somnolence intense. Leur observance est médiocre. Notons au passage que leurs effets anticholinergiques peuvent être bénéfiques pour traiter diverses pathologies comme le mal des transports, certains troubles labyrinthiques et l'urticaire cholinergique.

5-2 Pharmacodynamie : [9]

Les antihistaminiques classiques agissent de manière compétitive avec l'histamine au niveau du récepteur H1. Cette inhibition est compétitive et réversible donc hautement dépendante des concentrations du médicament libre au niveau plasmatique.

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

Alors que ces agents sont métabolisés et excrétés dans l'urine en métabolites inactifs, les récepteurs deviennent insaturés ce qui permet à l'histamine de se lier. Ce mécanisme nécessite donc une prise de ces agents sur une base régulière afin d'obtenir les bénéfices de l'effet thérapeutique maximal.

Les antihistaminiques peuvent être déplacés du récepteur par de grandes concentrations d'histamine. De grandes concentrations d'antihistaminiques doivent donc être présentes afin d'être en compétition avec l'histamine pour les récepteurs.

Toutefois, l'incidence et la sévérité des effets secondaires augmentent avec les doses ce qui limite l'utilisation des antihistaminiques classiques.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Tableau 2 : Principaux antihistaminiques H ₁				
DCI	Spécialités	Présentation	Posologie	Demi-vie (h)
Première génération				
Mépyramine	Nortussine®	Sirop enfant : 5 mg/5 mL Sirop adulte : 30 mg/15 mL	Enfant > 30 mois : 5 mg au maximum 3 fois/jour Enfant > 5 ans : 5 mg au maximum 6 fois/jour Enfant > 15 ans et adulte : 15 à 30 mg à renouveler si besoin au bout de 4 heures (maximum 120 mg/jour)	
Dexchlorphéniramine	Polaramine® Polaramine Rébétabs®	Cp séc. 2 mg, cp enr. 6 mg, sirop 0,01 %	Nourrisson : 0,25 mg 2 à 3 fois/jour Enfant > 30 mois : 0,5 mg 2 à 3 fois/jour Enfant > 6 ans : 1 mg 2 à 3 fois/jour Enfant > 12 ans et adulte : 2 mg 3 à 4 fois/jour ou 6 mg matin et soir	14 à 25
	Polaramine®	Sol. inj. 5 mg/1 mL	Enfant > 30 mois et adulte : 5 mg en sous-cutané (SC), intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV), à renouveler une fois si besoin	
Prométhazine	Phénergan®	Cp enr. 25 mg, sirop 0,1 %	Enfant > 1 an : 5 mg 2 fois/jour Enfant > 2 ans : 5 mg 3 fois/jour Enfant > 5 ans : 5 à 10 mg 2 à 3 fois/jour (maximum 25 mg) Enfant > 12 ans : 5 à 10 mg 4 fois/jour (maximum 50 mg) Adulte : 20 à 50 mg 4 à 5 fois/jour (maximum 150 mg)	10 à 15
	Algotropyl®	Suppos. 5 mg	Enfant pesant entre 13 et 16 kg : 1 suppo. toutes les 6 heures	
	Phénergan®	Sol. inj. 50 mg/2 mL	Enfant > 15 ans et adulte : 50 mg en IM profonde ou IV, à renouveler une fois si besoin	
	Phénergan®	Crème 2 %	2 à 3 applications par jour en couche mince	
Kétotifène	Zaditen®	Gél. 1 mg, cp LP 2 mg, sol. buv. 1 mg/5 mL Collyre 0,25 mg/mL en flacon ou unidoses	Enfant > 4 ans : 1 mg matin et soir Enfant > 6 ans et adulte : 1 mg matin et soir ou 2 mg le soir Enfant > 3 ans et adulte : 1 goutte 2 fois/jour	20 à 21
Hydroxyzine	Atarax®	Cp pell. 25 ou 100 mg, sirop 2 mg/mL	Enfant > 30 mois : 1 mg/kg/jour Adulte : 50 à 100 mg/jour, jusqu'à 300 mg/jour	11
Alimémazine	Théralène®	Cp pell. séc. 5 mg, sirop 2,5 mg/5 mL, sol. buv. 1 mg/goutte Sol. inj. 25 mg/5 mL	Enfant > 12 mois : 0,125 à 0,25 mg/kg/prise, maximum 4 prises/jour Adulte : 5 à 10 mg par prise, maximum 4 prises/jour 25 à 50 mg/jour en IM ou IV	
Dimenhhydrinate	Nausicalm®	Gél. 50 mg, sirop 15,7 mg/5 mL	Enfant de 2 à 5 ans : 7,5 à 15 mg/prise, maximum 75 mg/jour Enfant de 6 à 15 ans : 15 à 30 mg toutes les 6 à 8 h, maximum 150 mg/jour Enfant > 15 ans et adulte : 50 à 100 mg toutes les 6 à 8 h, maximum 400 mg/jour	
Diphenhydramine	Nautamine®	Cp séc. 90 mg	Enfant de 2 à 6 ans : un demi-cp écrasé 30 min. avant le départ, à renouveler si besoin (maximum 2 cp/jour) Enfant de 6 à 12 ans : 1 cp 30 min. avant le départ, à renouveler si besoin (maximum 4 cp/jour) Enfant > 12 ans et adulte : 1 à 1,5 cp 30 min. avant le départ, à renouveler si besoin (maximum 6 cp/jour)	
	Butix®	Gel 2 %	2 à 3 applications quotidiennes	
Doxylamine	Donormyl®	Cp pell. séc. ou efferv. séc. 15 mg	Adulte : 7,5 à 30 mg en une prise, 15 à 30 min. avant le coucher	10
Méclozine	Agyrax®	Cp séc. 25 mg	Adulte : 1 à 4 cp/jour (1 ^{re} prise 1 heure avant le voyage)	
Cyproheptadine	Périactine®	Cp 4 mg	Enfant > 6 ans : 2 à 3 cp à répartir en 2 à 3 prises/jour Adulte : 1 à 5 cp maximum par jour	6 à 9
Deuxième génération				
Méquitazine	Primalan®	Cp séc. 5 ou 10 mg, sirop 1,25 mg/2,5 mL	Enfant < 40 kg : 1,25 mg/5 kg de poids en 1 ou 2 prises Enfant et adulte > 40 kg : 10 mg/jour en 1 ou 2 prises	18
Ébastine	Kestin® Kestinlyo®	Cp pell. ou lyoph. oral 10 mg	Enfant > 12 ans et adulte : 10 à 20 mg/jour en 1 prise en dehors des repas	23 à 26
Cétirizine	Zyrtec® Virlix® + G	Cp pell. séc. 10 mg, sol. buv. 10 mg/mL	Enfant > 2 ans : 5 mg/jour en 1 ou 2 prises Enfant > 6 ans : 10 mg/jour en 1 ou 2 prises Enfant > 12 ans et adulte : 10 mg/jour en 1 prise	11
Lévocétirizine	Xyzall®	Cp pell. 5 mg	Enfant > 6 ans et adulte : 5 mg/jour	6 à 10
Loratadine	Clarityne® + G	Cp 10 mg, sirop 0,1 g/100 mL	Enfant > 2 ans et < 30 kg : 5 mg une fois/jour Enfant > 30 kg et adulte : 10 mg une fois/jour	3 à 20
Desloratadine	Aérius®	Cp pell. ou orodisp. 5 mg, sol. buv. 0,5 mg/mL	Enfant de 1 à 5 ans : 1,25 mg une fois/jour Enfant de 6 à 11 ans : 2,5 mg une fois/jour Enfant > 12 ans et adulte : 5 mg une fois/jour	27
Fexofénadine	Telfast® + G	Cp pell. 120 et 180 mg	Enfant > 12 ans et adulte : 120 ou 180 mg par jour en 1 prise	11 à 15
Mizolastine	Mizollen®	Cp pell. LM 10 mg	Enfant > 12 ans et adulte : 10 mg/jour	13
Oxatomide	Tinset®	Cp séc. 30 mg, susp. buv. 2,5 mg/mL	Nourrisson et enfant : 1 mg/kg/prise 2 ou 3 fois/jour Enfant > 20 kg : 2 à 3 mg/kg/jour en 2 à 3 prises Adulte : 1 mg/kg/jour en 2 prises	14
Azélastine	Allergodil®	Collyre 0,05 % Sol. pulv. nasale 0,127 mg/dose	Une goutte dans l'œil 2 fois/jour Enfant > 6 ans et adulte : 1 pulv. 2 fois/jour dans chaque narine	20
Lévocabastine	Lévophta®	Collyre 0,05 %	Une goutte dans chaque œil 2 fois/jour	
Émédastine	Émadine®	Collyre 0,05 %	Enfant > 3 ans et adulte : une goutte dans l'œil 2 fois/jour	

G : génériques

Tableau 6 : Principaux antihistaminiques H1

6. Les Indications

Les antihistaminiques H1 sont indiqués dans le traitement symptomatique, essentiellement préventif, des manifestations allergiques.

- **En dermatologie** : manifestations prurigineuses cutanées (prurit de l'eczéma, manifestations locales des piqûres d'insectes), urticaire.
- **En ORL** : pollinoses saisonnières (rhume des foins), rhinites allergiques (les antihistaminiques H1 sont très efficaces sur les éternuements, le larmoiement, le prurit oculaire et la rhinorrhée, moins en cas d'obstruction nasale).
- **En ophtalmologie** : conjonctivites allergiques

NB : La crise d'asthme et le choc anaphylactique ne sont pas des indications des antihistaminiques H1

Les antihistaminiques H1 sont également indiqués :

- comme sédatif, anxiolytique, voire hypnotique (doxylamine) ;
- en tant qu'antitussif, en cas de toux non productives allergiques et irritatives (alimémazine) ;
- comme antiémétique dans le mal des transports avec participation de l'effet cholinergique ;
- en prémédication avant une anesthésie générale ou un traitement allergisant (chimiothérapie par exemple) ;
- en cas d'intolérance au froid.

7- Contre-indications : [2-12-13]

Les antihistaminiques H1 de première génération présentent de nombreux effets secondaires (avec la sédation en tout premier plan), limitant sérieusement leur utilisation, alors que les antihistaminiques H1 plus modernes, sont souvent non sédatifs et bien tolérés. Cette possibilité, même rare, doit cependant être prise en compte lors d'une première prescription.

La plupart des anti-H1 de première génération possèdent des propriétés pharmacologiques non liées à leur action sur le récepteur H1 et bloquent par

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

exemple de façon dose-dépendante, les récepteurs muscariniques. Ce qui contre indique ces molécules en cas de glaucome par fermeture de l'angle et d'adénome prostatique.

Certaines spécialités contiennent du lactose (Atarax® comprimés, Tinset® comprimés, Primalan® comprimés, Aerius®, Mizollen®), ils sont contre indiqués en cas de galactosémie congénitale, déficit en lactase et troubles de malabsorption.

- **Chez l'enfant :**

Chez l'enfant de moins de 2 ans, seules la méquitazine et l'oxatomide peuvent être prescrites. À partir de 2 ans, la cétirizine et la loratadine peuvent aussi être administrées.

- **Grossesse et allaitement :**

Durant la grossesse, la plupart des anti-H1 sont contre-indiqués. La dexchlorphéniramine (Polaramine) peut être utilisée durant les 2 premiers trimestres de grossesse. La cétirizine (Virlix, Zyrtec) peut être utilisée durant les 2 derniers trimestres de grossesse.

La majorité des antihistaminiques H1 passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et plus encore des risques d'apnées du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ces médicaments sont déconseillés en cas d'allaitement.

8- Effets indésirables [14]

- **Effets dépresseurs centraux**

Ce sont les effets secondaires principaux des molécules de première génération. Les signes cliniques les plus couramment observés sont une sédation, une sensation vertigineuse, des troubles de la coordination et de la concentration, et occasionnellement une stimulation paradoxale. Les anti-H1 de deuxième génération sont considérés comme dépourvus d'effets centraux lors de leur utilisation aux doses thérapeutiques.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Chez l'enfant, une perturbation des fonctions cognitives et une diminution des performances scolaires ont été objectivées lors de l'administration de doses thérapeutiques de molécules de première génération.

- **Effets anticholinergiques**

Les effets anticholinergiques concernent essentiellement les molécules de première génération.

- Effets digestifs : sécheresse oropharyngée, constipation.
- Broncho-pulmonaires : expectoration difficile.
- Urogénitaux : dysurie, rétention urinaire, impuissance.
- Oculaires : troubles de l'accommodation, accès d'hypertension intraoculaire en cas d'angle iridocornéen étroit (glaucome à angle fermé).
- Cardiovasculaires : tachycardie, palpitations cardiaques.
- Neurologiques : réactions extrapyramidales, dyskinésies orofaciales

- **Cardiaques :**

Ils sont l'apanage des molécules de deuxième génération. La survenue de troubles du rythme cardiaque potentiellement létaux à type de torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, bloc atrio-ventriculaire, voire d'arrêt cardiaque, a été rapportée après l'administration de deux molécules de deuxième génération (terfénadine et astémizole) qui ont depuis été retirées du marché. Ces molécules étaient susceptibles d'entraîner le blocage de certains canaux potassiques dans les myocytes ventriculaires, ce qui produisait un allongement de l'espace QT.

- **Gastro-intestinaux :**

Ils étaient observés lors de l'utilisation de certains anti-H1 de première génération (pyrilamine, antazoline, tripelemnamine) qui pouvaient entraîner nausées, diarrhée, perte d'appétit et douleurs épigastriques.

- **Anticholinergiques:**

Ils surviennent lors de l'utilisation de la quasi-totalité des molécules de

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

première génération. Les principaux effets observés sont une sécheresse buccale, de la muqueuse nasale et de la gorge. Le risque des autres effets atropiniques est beaucoup moins marqué chez l'enfant que chez l'adulte : glaucome, dysurie, rétention aigue d'urines.

9. Associations avec d'autres médicaments [8]

Les antihistaminiques peuvent être associés à des glucocorticoïdes anti-inflammatoires (Célestamine®) pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou per annuelle, après échec d'un antihistaminique seul ou associé à une corticothérapie locale, ou de l'urticaire aigu.

Des antitussifs comme le dextrométhorphan sont également présents dans des associations fixes (Nortussine®) pour traiter les toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.

Des antihistaminiques (phéniramine, diphenhydramine, triprolidine, chlorphénamine) sont présents dans de nombreuses présentations délivrées sans prescription (Fervex®, Actifed® jour et nuit, Actifed® rhume, Humex® rhume), associés à des antipyrétiques (paracétamol, ibuprofène), voire un vasoconstricteur (pseudo-éphédrine).

10- Modalités de prescription [8]

Compte tenu de leurs effets sédatifs potentiels, il est préférable de débiter un traitement antiallergique par des administrations d'antihistaminiques H1 le soir.

11- Les Antihistaminiques H2 [15]

Les antagonistes des récepteurs de l'histamine, également appelés antihistaminiques H2 (anti-H2), sont des médicaments mis sur le marché dans les années 1960 et couramment utilisés dans le traitement des ulcères gastroduodénaux, qui touchent environ 10 % de la population.

Leur utilisation a été réduite depuis l'apparition des inhibiteurs de la pompe à protons.

11-1 Rappel physiologique [7]

Sous l'action de la gastrine, l'histamine est un médiateur libéré par les cellules

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

entérochromafines qui favorise le relargage d'acide chlorhydrique dans l'estomac par la pompe à protons, en stimulant ses récepteurs H2 localisés au pôle basal des cellules pariétales gastriques.

11- 2 Mode d'action [7]

Les anti-H2 sont des antagonistes des récepteurs H2 réduisant cette sécrétion acide. L'action des anti-H2 est donc limitée à une partie des mécanismes de stimulation de la sécrétion acide gastrique.

11-3 Propriétés pharmacologiques [15]

Plus connue dans les réactions allergiques, l'histamine est aussi un médiateur libéré par les cellules entérochromafines, qui favorise le relargage d'acide chlorhydrique dans l'estomac par la pompe à protons, en stimulant ses récepteurs H2, localisés au pôle basal des cellules pariétales gastriques (figure 4). En bloquant ces récepteurs, les anti-H2 sont des médicaments antiulcéreux réduisant cette sécrétion acide.

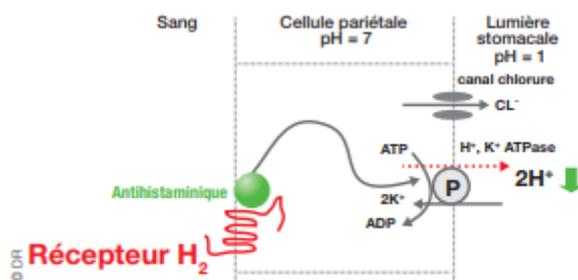


Figure 4 : Mécanisme d'action des antihistaminiques H2

Tableau 2 : Pharmacocinétique des antihistaminiques H ₂	
Absorption	Rapide
Biodisponibilité	45 à 100 %
Passage de la barrière hématoencéphalique	Oui
Métabolisme hépatique	Hépatique (50 %)
Élimination	Rénale (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire)
Demi-vie	2 à 3 heures

Tableau 7 : Pharmacocinétique des antihistaminiques H2

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Au niveau stomacal (tableau 6). Ils sont généralement utilisés par voie orale pour laquelle ils possèdent une absorption importante et rapide (tableau 7).

11- 4 Indications

Les anti-H2 sont indiqués dans le traitement des ulcères gastriques ou duodénaux. Les antihistaminiques H2 sont indiqués dans le traitement du syndrome de Zöllinger-Ellison (tumeur au niveau du pancréas entraînant une sécrétion de gastrine et une augmentation excessive de l'acidité gastrique).

Ils sont utilisés pour les œsophagites dues aux reflux gastro-œsophagiens (RGO), quand les règles hygiéno-diététiques ne se montrent pas suffisantes.

11- 5 Effets indésirables les plus fréquents

Comme tous les anti -sécrétoires gastriques, les anti-H2 peuvent favoriser le développement de bactéries intra gastriques par une diminution de l'acidité du suc gastrique, générant ainsi un risque de surinfections.

-Effets principaux : nausées, vomissements, céphalées, myalgies, fatigue, somnolence.

-Effets centraux : vertiges, syndrome confusionnel, hallucinations, dépression.

-Effets cutanés : éruptions, hypersudation, alopecie (ranitidine et cimétidine). --

Effets hématologiques (leucopénie, thrombopénie, agranulocytose), rénaux (élévation de la créatinine, néphrite interstitielle) et hépatiques (élévation des transaminases, hépatite, pancréatite).

-Effets cardiaques : bradycardie sinusale, tachycardie (cimétidine).

-Effets endocriniens avec la cimétidine : gynécomastie, galactorrhée.

Tous les effets indésirables régressent à l'arrêt du traitement.

**INDICATIONS MAJEURES DES
ANTIHISTAMINIQUES EN
PEDIATRIE**

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Les indications générales des antihistaminiques précisées par l'Autorisation de mise sur le marché, figurant aux dictionnaires Doroz et Vidal sont au nombre de quatre [16]

-traitement symptomatique des dermatoses allergiques (urticaires, formes bénignes des œdèmes de Quincke, réactions locales bénignes dues aux piqures d'insectes) ;

- traitement symptomatique des rhinites et des rhino sinusites périodiques ou a périodiques et des conjonctivites allergiques ;

-traitement symptomatique adjuvant des dermatoses prurigineuses (eczéma, prurigo)

-prévention des réactions secondaires (recrudescence des manifestations allergiques) lors des traitements de désensibilisation spécifique.

II.1 En Dermatologie Pédiatrique

II.1 .1 Urticaire

II.1.1.1 Introduction [17]

L'urticaire est une affection fréquente. L'incidence chez le jeune enfant est évaluée entre 3.5 et 8% pour atteindre 16 à 24% chez l'adolescent.

L'urticaire est dite chronique en cas de survenue de poussées au-delà de 6 semaines.

II.1.1.2 Physiopathologie

Histologiquement, l'urticaire se caractérise par un œdème du derme moyen et superficiel avec vasodilatation des veinules post-capillaires et des vaisseaux lymphatiques du derme superficiel.

Dans les angioedemes, l'aspect histologique est comparable mais intéresse le derme réticulaire et l'hypoderme.

Le principal médiateur responsable de l'urticaire est l'histamine. Cependant, la diversité des différentes formes d'urticaire suggère que d'autres molécules peuvent être produites : les cytokines, leucotriènes, prostaglandines...

II.1.1.3 Diagnostic

Le diagnostic d'urticaire est avant tout clinique et il est habituellement facile.

On oppose schématiquement les formes superficielles et profondes d'urticaire (angioedème).

- **Urticaire superficielle [18]**

Elle se manifeste par une éruption papuleuse (œdémateuse) érythémateuse, prurigineuse, classiquement migratrice, transitoire, disparaissant sans laisser de traces.

La durée des poussées éruptives est extrêmement variable, allant de quelques minutes à quelques jours.



Figure 5 : Exemple d'urticaire typique avec lésions annulaires centrifuges parfois polycycliques ou d'œdème associé des extrémités [18]

- **L'angioedème**

L'angioedème ou urticaire profonde, se manifeste par un œdème dermique et hypodermique, touchant volontiers les semi-muqueuses et les muqueuses, associés dans un bon nombre de cas à des lésions d'urticaire superficielle. On le

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

distingue de l'angioedème rencontré au cours des œdèmes bradykiniques (œdème angioneurotique héréditaire) par le caractère généralement isolé, unilatéral dans le cas d'œdèmes bradykiniques, sans atteinte superficielle concomitante [18].



Figure 6: angioœdème

- **Pseudo-maladies sériques**

Les pseudo-maladies sériques font partie du spectre des urticaires. Il s'agit d'éruptions urticariennes associant atteinte superficielle et profonde, touchant souvent les extrémités et les régions péri articulaires où l'urticaire revêt un caractère inhabituellement fixe, et s'accompagne d'importantes arthralgies et de fièvre [18].

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

II.1.1.4 Classification des urticaires [19]

Type	Sous -type	Définition
Urticaires spontanées	Urticaire spontanée aigue	Papules spontanée et/ou angiodéme < 6 semaines
	Urticaire spontanée chronique	Papules spontanée et/ou angiodéme > 6 semaines
Urticaires Physiques	Urticaire de contact au froid	Déclenchée par vent/objet/air/fluides froids
	Urticaire retardée à la pression	Déclenchée par une pression verticale (apparition retardée de 3 à 12 h)
	Urticaire de contact à la chaleur	Déclenchée par contact localisé avec la chaleur
	Urticaire solaire	Déclenchée par les UV et/ou la lumière visible
	Urticaire factice/dermographisme	Déclenchée par les frottements (apparition rapide après 15 minutes)
	Urticaire vibratoire/angiodéme	Déclenchée par des forces vibratoires
Autres formes d'urticaires	Urticaire aqua génique	Déclenchée par le contact avec l'eau
	Urticaire cholinergique	Déclenchée par une augmentation de la température corporelle (effort physique, nourriture épicée)
	Urticaire de contact	Déclenchée par le contact avec des substances urticantes
	Urticaire/anaphylaxie induit par l'effort	Déclenchée lors de l'effort physique

Tableau 8: Classification des urticaires [19]

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

II.1.1.5 Étiologies

Les infections virales et les causes médicamenteuses sont les plus fréquentes.

Chez le nourrisson, les allergies alimentaires sont prédominantes, en particulier l'allergie IgE médiée aux protéines de lait de vache.

Les principales causes reconnues d'urticaires de l'enfant sont listées dans le tableau suivant.

Infections virales communes	Virus influenza, adénovirus, entérovirus, EBV. Plus rarement virus des hépatites dont l'hépatite B
Médicaments	Principalement le groupe des bêta-lactamines, autres antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène), paracétamol. Produits libérateurs d'histamine : codéine, produits de contrastes de radiologie
Vaccins	Le vaccin rougeole oreillons-rubéole Les vaccins contre la grippe, la fièvre jaune et l'encéphalite à tiques
Aliments	Protéines de lait de vache (prédominant avant 6 mois), œuf, arachide et fruits à coque, poissons et crustacés, fruits exotiques, additifs alimentaires
Piqures d'insectes	Principalement hyménoptères
Bactéries	Mycoplasma pneumoniae, streptocoques, méningocoques, salmonelloses...
Parasites	Surtout si hyper éosinophilie ou élévation des IgE totales
Causes physiques	Urticaire au froid, urticaire cholinergique, dermatographe
Formes idiopathiques	

Tableau 9 : Principales causes d'urticaire aiguë chez l'enfant



Figure 7 : Urticaire intense déclenchée par la prise d'antibiotiques



Figure 8 : Urticaire aigue chez un nouveau-né de 20 jours en rapport avec une allergie aux protéines de lait de vache

II.1.1.6 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL [18]

La principale difficulté diagnostique des urticaires de l'enfant vient de la présentation volontiers très annulaire, en médaillon, œdémateuse et ecchymotique des urticaires du jeune enfant (généralement avant 3 ans).

Il est alors classique de voir des patients pour lesquels un diagnostic d'érythème polymorphe est évoqué, ou un œdème aigu hémorragique. Les principaux diagnostics différentiels sont listés dans le tableau ci-dessous.

Diagnostic différentiel des urticaires et angioedèmes de l'enfant
--

Erythème polymorphe Œdème aigu hémorragique Purpura rhumatoïde Mastocytose Œdèmes bradykiniques Autres érythèmes annulaires de l'enfant Dermatite allergique de contact, eczéma aigu Erysipèle et dermohypodermes infectieuses

II.1.1.7 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- **Urticaire aiguë**

Le traitement consiste en l'administration en première intention d'un antihistaminique non sédatif, dans le but de couvrir la période d'activité de l'urticaire (en général une dizaine de jours). La desloratadine et la levocetirizine sont les plus utilisés mais de nombreux autres antiH1 peuvent être utilisés.

La présence de signes d'anaphylaxie peut inciter à associer une corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg durant quelques jours), malgré l'absence d'études contrôlées sur leur efficacité dans cette situation.

En cas d'angioedème important ou d'anaphylaxie sévère (association de plusieurs signes d'anaphylaxie, choc anaphylactique), le traitement consiste en l'administration d'adrénaline par voie intramusculaire, en urgence, à la posologie de 0,01 mg/kg.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

En milieu hospitalier ou médicalisé, ce geste est associé à d'autres mesures de réanimation comme le remplissage vasculaire.

Traitement préventif : des dispositifs permettant l'auto-injection par le patient lui-même ou par son entourage sont systématiquement mis à la disposition du patient dans les cas où une anaphylaxie est à craindre (par exemple allergie alimentaire à l'arachide, aux fruits à coque, aux poissons...) ou après un épisode anaphylactique (et alors quel qu'en soit la cause).

- **Urticaire chronique**

Le traitement repose sur les antihistaminiques prescrits pour une période prolongée. En l'absence d'efficacité, une augmentation progressive d'un facteur 2, 3 ou 4 de la posologie est proposée. En cas d'échec, il peut être utile d'associer aux anti-H1 un anti-leucotriène voire de recourir à la ciclosporine ou à l'omalizumab (Ac monoclonal anti-IgE) [18-20].

II.1.2 LA DERMATITE ATOPIQUE

II.1.2.1 Introduction

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée inflammatoire chronique ubiquitaire. Elle affecte jusqu'à un enfant sur 4 et environ 10 % des adultes des pays industrialisés. Très souvent, elle est la première expression de la marche atopique, se manifestant par l'apparition d'autres pathologies atopiques comme les allergies alimentaires, l'asthme et la rhino-conjonctivite allergique [21].

II.1.2.2 Physiopathologie

La peau est constituée de deux parties principales : la partie superficielle externe qui constitue l'épiderme ; la partie interne plus épaisse constituant le derme et l'hypoderme. La filлагrine est une protéine de structure de l'épiderme ayant un rôle crucial dans la qualité de la fonction barrière de l'épiderme en empêchant la pénétration d'allergènes et en maintenant un niveau d'hydratation cutanée optimal. Des mutations inactivatrices du gène codant pour la filлагrine sont un facteur de risque de DA [22-23]. La barrière cutanée qui joue un rôle crucial dans l'homéostasie épidermique, est altérée au cours de la DA. Ce défaut se traduit par

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

une perte « transépidermique » d'eau [24]. La physiopathologie de la DA est complexe multifactorielle faisant intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires. Dans la DA, le déficit de la fonction barrière de l'épithélium, favorise la survenue de phénomènes immunologiques IgE dépendants au niveau de la peau. Ainsi, la sensibilisation se fera à travers la peau lésée avec pénétration de l'allergène (alimentaire ou respiratoire), interaction avec les cellules présentatrices d'antigène et initiation d'une réponse Th2 par les cellules dendritiques de l'hôte. Lors d'une réexposition au même allergène, le patient exprimera alors son allergie sous forme d'asthme ou de rhinite. La sensibilisation précoce à travers la peau est donc la première étape de la marche atopique et la DA est un exemple de la nature systémique de l'allergie [25-26].

II.1.2.3 Clinique

Le diagnostic de la DA est clinique et anamnestique devant une dermatose chronique prurigineuse [27]. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic positif. L'expression clinique de la DA est variable d'un patient à l'autre et en fonction de l'âge. L'évolution est chronique marquée par des poussées d'eczématisation aigue.

- **Chez le nourrisson**

La DA commence communément dès les premiers mois de vie, généralement vers trois mois, mais parfois dès le premier mois de vie. Elle se caractérise par un prurit et des lésions d'eczéma. Le prurit est dû à une densité importante en nerfs périphériques au niveau de la peau atopique [28]. Les lésions sont érythémateuses, toujours prurigineuses, œdémateuses, mal limitées à bords plus ou moins émiettés qui se couvrent de vésicules puis évoluent vers le suintement et la formation de croûtes. Les excoriations dues au grattage sont fréquentes. Les lésions débutent au niveau du cuir chevelu et le visage où elle prédomine au niveau des zones convexes (front, joues et menton) en épargnant la région médio-faciale. Le pli antérieur du cou est souvent touché. Des intertrigos rétro- et sous-auriculaires avec une fissuration suintante, surinfectée, douloureuse et persistante

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

sont souvent notés. Sur le tronc et les membres, les lésions siègent préférentiellement au niveau des convexités et des faces d'extension des membres où elles prennent parfois un aspect nummulaire. Les grands plis et l'aire des langes sont épargnés. Des formes érythrodermiques ne sont pas exceptionnelles [28-29].

- **Chez l'enfant**

L'eczéma peut apparaître d'emblée ou succéder à un eczéma atopique du nourrisson. Après l'âge de 2 ans, les lésions sont lichénifiées (peau épaissie), fissuraires et prurigineuses, se localisent aux plis de flexion des membres (plis des coudes, creux poplités, poignets) et des chevilles. L'atteinte des mains est fréquente et marquée par sa résistance aux traitements. L'atteinte vulvaire est possible à cet âge avec un aspect lichénifié, plissé ou fripé des grandes lèvres. L'atteinte des mamelons entraîne un prurit intense.

- **Chez l'adolescent**

Les lésions se localisent au visage et au cou et deviennent franchement lichénifiées sur les membres. La lichénification s'accompagne d'une hyperpigmentation de la peau. La forme nummulaire est également fréquente.

- **Signes cliniques mineurs**

Des signes cliniques mineurs sont parfois utiles au diagnostic. Ces anomalies sont parfois l'expression d'une DA mineure et persistent après guérison de la DA [30].

- Xérose cutanée : elle est constante, la peau est sèche et finement squameuse.
- Hyperlinéarité palmo-plantaire
- Kératose pileaire : caractérisée par des papules kératosiques folliculaires siégeant sur les faces d'extension des membres et donnant un aspect de « chair de poule » à la peau. Chez le nourrisson, elle peut se localiser sur le visage.
- Pityriasis alba, dartres achromiantes ou eczématides : se manifestent par des plaques dépigmentées et finement squameuses au niveau du visage et des membres. Elles sont plus fréquentes sur une peau foncée.
- Signe de Dennie Morgan : correspond à un épaississement des plis sous palpébraux avec aspect de dédoublement.

- Intertrigos sous et rétro-auriculaires
- Chéilite et perlèche

II.1.2.4 Diagnostic différentiel

- **Dermatite séborrhéique** : apparaît souvent avant l'âge de 3 mois et atteint préférentiellement l'extrémité céphalique et le siège. Les lésions sont érythémato-squameuses voire crouteuses au niveau du cuir chevelu. Parfois, d'authentiques DA peuvent débiter sur le mode séborrhéique et prendre un aspect classique ensuite.

- **Gale** : évoqué de principe devant un prurit féroce et insomniant, le Polymorphisme des lésions et le contexte familial.

- **Certains déficits immunitaires** : s'accompagnent d'une dermatose eczématiforme proche de la DA de sévérité variable et qui s'associent à des infections à répétition, un retard staturo-pondéral ou un syndrome hémorragique.

- **Eczéma de contact** : souvent la zone atteinte est bien limitée et correspond à l'endroit du contact.

- D'autres diagnostics peuvent prêter à confusion avec la DA : Histiocytose langerhansienne, Psoriasis .

II.1.2.4 Complications

Durant toutes les périodes d'activité de la maladie, les surinfections bactériennes et virales sont les complications les plus communes [31].

- **Complications infectieuses**

- L'herpès (HSV1 essentiellement) est responsable de poussées aiguës parfois dramatiques. Elles se traduisent par l'apparition de lésions vésiculeuses multiples évoluant rapidement vers des érosions cutanées. La surinfection herpétique peut survenir au décours d'une primo-infection, d'une récurrence herpétique ou après contact avec un sujet atteint. Les dermocorticoïdes ne doivent pas être utilisés au cours d'une infection cutanée herpétique. Le traitement des formes graves repose sur l'acyclovir par voie intraveineuse. Les formes vus têt

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

et localisés peuvent être traitées par acyclovir per os. La posologie est de 20 mg/kg/8h pour les nourrissons de moins de 3 mois, 500 mg/m²/8h de 3 mois à 12 ans et 5 mg/kg/8h pour les enfants plus de 12 ans [32-33].

- Le molluscum contagiosum : est fréquemment disséminé chez l'enfant atopique, même en l'absence de déficit immunitaire associée.
- Le staphylocoque doré (SA) : ce germe colonise fréquemment la peau atopique même en dehors des zones atteintes. La surinfection à SA est évoqué devant un écoulement purulent, des lésions vésiculo-bulleuses et de croutes jaunes. L'impétiginisation débutante peut être difficile à différencier d'une forme exsudative. Le suintement clair de la lésion n'est pas un signe de surinfection. Le traitement de l'inflammation cutanée par le dermocorticoïde réduit la concentration de SA à la surface de la peau. Les antibiotiques par voie générale (amoxicilline –acide clavulanique ou clarithromycine pendant 8 à 10 jours) sont réservés aux surinfections cliniquement évidentes (lésions vésiculo-pustuleuses ou bulleuses inhabituelles, suintement purulent, croutes jaunes). Les antibiotiques topiques (fucidine deux fois par jour) sont réservés aux surinfections localisées (moins de 3 sites atteints, surface corporelle moins de 5%). Les antiseptiques ne sont pas recommandés. L'antibiothérapie préventive d'une surinfection lors de la prescription d'un dermocorticoïde n'est pas recommandée.

Le retard de croissance (sans autre étiologie évidente): peut être associé aux DA graves et se corrige rapidement quand la DA est bien traitée. Le rôle des dermocorticoïdes dans le retard de croissance n'est pas bien établi.

- **Complications ophtalmologiques** : kératoconjonctivite, kératocône, cataracte et décollement rétinien sont connus dans le contexte de l'atopie et plus particulièrement la dermatite atopique.

II.1.2.5 Prise en charge thérapeutique

La DA est une maladie chronique et évolutive, il en va de même pour son traitement. Cela demandera une véritable relation de confiance médecin/patient, et une totale adhésion du patient à la stratégie thérapeutique mise en place.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

L'intérêt du traitement est de réduire le prurit et l'inflammation, d'améliorer l'hydratation de la peau, de contrôler l'environnement et l'alimentation et d'apporter un soutien psychologique au patient et à son entourage.

- **Soins de base de la xérose cutanée [34-35]**

La prise en charge de la xérose cutanée par des soins quotidiens représente la pierre angulaire du traitement de la DA. La xérose aggrave le prurit, l'inconfort cutané et se complique de microfissures cutanées plus marquées au niveau des mains et des pieds ce qui forment autant de porte d'entrée aux divers allergènes et aux germes de surinfection. L'hydratation quotidienne vise à :

- Apporter un film lipidique protecteur à l'épiderme altéré
- Limiter l'utilisation des dermocorticoïdes
- S'opposer à la perte insensible en eau
- Apporter un confort vis-à-vis des tiraillements de la peau
- Permettre de limiter la colonisation bactérienne et la perméabilité aux allergènes.

Les produits sans parfum et sans conservateur sont à privilégier afin d'éviter les sensibilisations de contact.

Les bains ou les douches doivent être réalisées quotidiennement car ils permettent de diminuer la colonisation bactérienne et les lésions crouteuses. Ils doivent être préférentiellement de courte durée et ne doivent pas être trop chauds. Il faut éviter les savons traditionnels car ils ont un effet délétère sur la peau et préférer des syndets réhydratants sans parfum ni savon. L'enfant doit être séché de manière douce sans frotter, et les émoullients sont idéalement appliqués après le bain sur tout le corps de manière généreuse, une à deux fois par jour.

- **Traitement des poussées inflammatoires**

Elle repose essentiellement sur les dermocorticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine.

- **Les dermocorticoïdes (DC):**

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Les dermocorticoïdes sont le traitement de référence des poussées de DA. Ils ont une action anti-inflammatoire, immunosuppressive, antimitotique et vasoconstrictrice [36-37]. Ils sont classés selon leur puissance et leur forme galénique. Le choix est fait en fonction de l'âge, de la sévérité de la DA, du site et de l'étendue à traiter.

Ainsi, les DC d'activité très forte (classe I) sont contre-indiqués chez le nourrisson et le jeune enfant sur le visage, les plis et le siège. Les DC forts (classe II) sont à réserver en cures courtes aux formes très inflammatoires ou très lichénifiées des extrémités. Les DC modérés (classe III) sont utilisés sur le visage, les plis, les zones génitales et chez le nourrisson. Les DC faibles ont peu de place en thérapeutique [38]. Il est préférable de choisir un onguent sur les lésions sèches et une crème sur les lésions suintantes. Les effets secondaires des DC dépendent de la puissance de la molécule, de la durée du traitement, de la surface cutanée traitée et du niveau d'intégrité de la peau. Ils sont pour la plupart cutanés (atrophie cutanée, allergie, acné, hypertrichose, dépigmentation..). Des effets systémiques ont été décrits (insuffisance surrénalienne, syndrome de cushing, retard de croissance) mais ne sont pas observés en pratique aux doses recommandées. Les principes de traitement comportent :

- Une phase d'attaque courte de 1 à 2 semaines ayant pour objectif l'obtention d'une rémission clinique complète. Elle repose sur l'application une fois par jour d'un dermocorticoïde de puissance et de galénique adaptée à l'âge et à la localisation des lésions. Dès l'amélioration du prurit et des lésions érythémateuses, le traitement peut être interrompu sans dégression. Si l'observance n'est pas satisfaisante, l'éducation thérapeutique doit être renforcée et le traitement de première intention est repris.

- Une phase d'entretien ayant pour objectif le maintien d'une rémission au long cours. Elle repose sur l'utilisation quotidienne des émollients et l'utilisation d'un DC dès l'apparition des premiers symptômes (prurit et érythème localisé).

- **Les inhibiteurs de la calcineurine**

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Ces molécules de la famille des macrolides ont une action immunosuppressive par inhibition de la calcineurine, molécule nécessaire à l'activation des lymphocytes Th2. Ils ont une action ciblée spécifique et de ce fait peu d'effets secondaires cutanés. En France, seul le tacrolimus topique est commercialisé. Le tacrolimus 0,1% est équivalent à un DC d'activité forte. Le tacrolimus 0,3% est équivalent à un DC d'activité modérée. Les inhibiteurs de la calcineurine constituent une alternative dans les situations où les DC posent un problème : traitement du visage, des plis, des paupières, de la zone génitale ou en cas d'échec des DC. L'utilisation du tacrolimus 0,3% est admise dès l'âge de deux ans, celle de tacrolimus 0,1% dès l'âge adulte.

- **Prise en charge du prurit**

Une bonne prise en charge du prurit est essentielle car il a un impact important sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Le traitement du prurit est avant tout celui de la peau car il repose sur le traitement de l'inflammation et de la xérose. Les antihistaminiques anti H1 n'ont que peu, voire pas, d'efficacité sur le soulagement du prurit dans la DA. Cependant, chez les enfants avec des troubles de sommeil importants secondaires au prurit, l'utilisation d'antihistaminiques sédatifs comme l'hydroxyzine peut s'avérer utile [39].

II.1.3 PRURIGO

II.1.3.1 Introduction

Le terme prurigo correspond à une entité diversement définie sur les plans clinique, histopathologie et étiologique [40]. C'est une pathologie fréquente (2 à 5 % des consultations de dermatopédiatrie).

Elle touche plutôt l'enfant atopique (70 % des prurigos). L'âge de début varie de 1 à 6 ans [41].

Il est difficile de savoir si une lésion élémentaire précède la lésion excoriée, ou si l'excoriation est la conséquence seule du grattage.

II.1.3.2. Différentes formes cliniques

- **Prurigo aigu**

Le prurigo aigu se caractérise par des papules érythémateuses très prurigineuses, souvent centrées par une vésicule, siégeant généralement sur les zones découvertes (avant-bras, jambes) figure 9. Des lésions plus atypiques peuvent y être associées : croûtes, bulles ou lésions pseudo-urticariennes. Une surinfection staphylococcique est fréquente.

Le prurigo aigu est généralement de cause parasitaire : parasitose externe le plus souvent (gale, poux, puces, piqûres d'insectes) ou parasitose interne (filariose, onchocercose, schistosomiase, trichinose, distomatose, toxocarose, strongyloïdiase, etc.). Le prurigo strophulus est une cause de prurigo aigu particulièrement fréquente chez l'enfant de 2 à 7 ans, et est dû à une hypersensibilité cellulaire retardée à des parasites de l'environnement.

Le prurigo aigu ne nécessite généralement pas d'examens complémentaires. Son traitement est celui de la cause [42].



Figure 9 : Prurigo aigu dû à des piqûres d'insectes

- **Prurigo chronique**

Le prurigo chronique peut être associé à une dermatose chronique, comme la dermatite atopique, en particulier chez le grand enfant et l'adolescent. Il se caractérise par une lichénification importante. En l'absence de dermatose associée, le prurigo chronique se conçoit comme un prurit chronique diffus. Il doit faire suspecter une cause interne sous-jacente (lymphome, infection HIV, insuffisance rénale chronique, cholestases, médicaments...).

II.1.3.3 Traitement [42]

Le traitement du prurigo est d'abord étiologique.

Les antihistaminiques (en dehors de l'effet sédatif) sont peu efficaces dans la majorité des cas.

Les dermocorticoïdes peuvent diminuer la lichénification.

II.2 Les indications des antihistaminiques en ORL

Au cours des dernières décennies, les antihistaminiques sont devenus l'une des principales options de traitement des troubles allergiques chez les patients pédiatriques.

II.2.1 Rhinite Allergique

II.2.1.1 Introduction

La rhinite allergique représente la principale cause de rhinite chronique en pédiatrie. Elle existe précocement dans l'enfance et concerne 10 à 40 % de la population pédiatrique. La rhinite allergique a des répercussions sur la qualité de

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

vie, l'apprentissage ou le sommeil. Il existe un lien entre la rhinite allergique et le développement ultérieur d'un asthme.

Pour ses raisons, le dépistage et la prise en charge de la rhinite allergique sont nécessaires. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire précis et une enquête allergologique [43-44] .

II.2.1.2 Exploration de l'allergie

II.2.1.2.1 Histoire clinique [45-46]

Le diagnostic de la rhinite allergique est souvent peu aisé à l'âge préscolaire, car celle-ci est difficile à différencier des rhinites infectieuses répétées.

Les symptômes évocateurs sont les suivants : éternuements, prurit nasal, rhinorrhée, obstruction nasale, respiration buccale, chronicité des symptômes, caractère saisonnier, lien avec une exposition allergénique, association avec symptômes oculaires (conjonctivite).

Il faut rechercher les antécédents familiaux ou personnels d'atopie.

Un dépistage de l'asthme doit compléter l'interrogatoire. Il convient de rechercher des complications (troubles du sommeil, apnées obstructives du sommeil, difficultés d'apprentissage, etc...) et le caractère atypique des symptômes (caractère unilatéral etc. ...) ou de résistance à la prise en charge spécifique.

Lors d'une consultation ORL, une endoscopie nasale peut être réalisée, permettant d'examiner l'aspect de la muqueuse, de vérifier la présence d'une polypose, d'éliminer une autre étiologie nasale, d'observer l'aspect de la muqueuse pharyngée et des tympans.

II.2.1.2.2 Classification [47]

La sévérité de la rhinite allergique est classée selon la classification ARIA (allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) : rhinite allergique légère, modérée, ou sévère et caractère intermittent ou persistant.

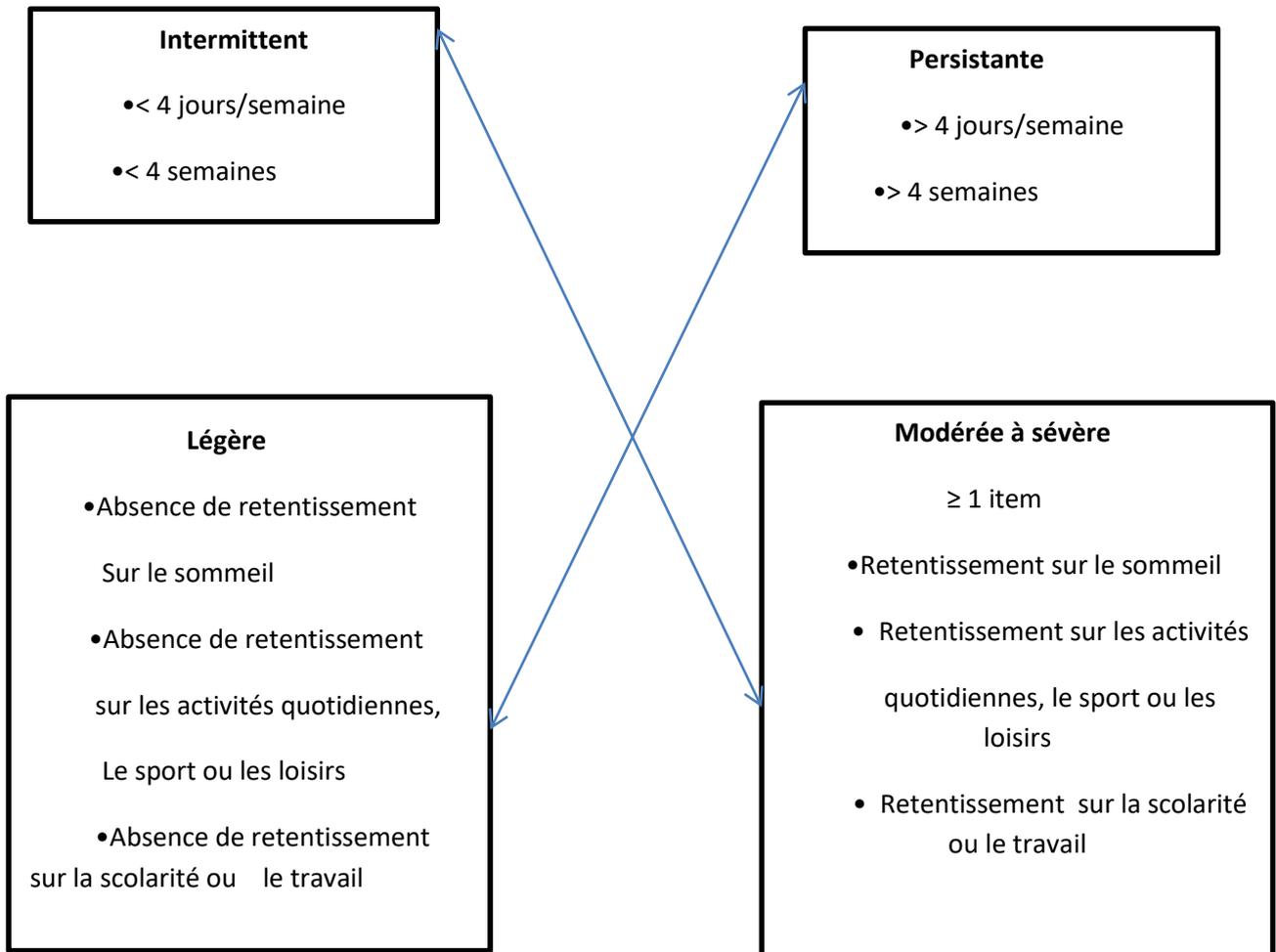


Figure 10 : Classification de la sévérité de la rhinite allergique selon la classification ARIA [47]

II.2.1.2.3 Bilan complémentaire [48-49-50]

D'après les recommandations de la société de Pneumologie de langue française (SPLF), le bilan complémentaire doit comprendre :

- Des tests cutanés ou prick tests, qui sont le gold standard pour le diagnostic de l'allergie :
 - Tests réalisables à tout âge, en l'absence de prise d'antihistaminique (au moins 5 jours) ;
 - Simples à réaliser :

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

- De bonne valeur prédictive négative
- Allergènes testés en première intention : acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D.farinae*), pollens de graminées et d'arbres, phanères d'animaux ;
- Au cas par cas, allergènes particuliers de l'environnement de l'enfant ;
- Lecture des tests cutanés au bout de 15 à 20 minutes : un plus grand diamètre (= 3mm) de la papule d'induration (et non de l'érythème) est considéré comme positif ;
- Réalisation en même temps d'un témoin positif (histamine) et d'un témoin négatif (sérum physiologique)
 - Les Tests multi-allergéniques sanguins (phadiatop nourrisson) peuvent être utilisés en l'absence d'accès aux tests cutanés pour rechercher un terrain atopique. Leur sensibilité est cependant moins bonne.
 - Le dosage des immunoglobulines E (IgE) spécifiques n'a pas de place en première intention dans l'exploration de la rhinite allergique.
 - Les sensibilisations allergéniques peuvent évoluer, se multiplier au fil du temps.

Il peut donc être nécessaire de renouveler ces explorations en cas d'évolution ou de récurrence des symptômes.

II.2.1.2.4 Prise en charge de l'allergie

II.2.1.2.4.1 Mesures environnementales [51-47]

- Ces mesures dépendent de l'allergène en cause dans la rhinite allergique .
- Elles comprennent l'éviction de l'allergène (par exemple un animal).
- Des mesures anti-acariens –aération des pièces, housses et matelas anti-acariens, suppression des moquettes sont efficaces dans la réduction de la charge allergénique, mais souvent insuffisante et transitoire
- L'exposition pollinique est beaucoup plus difficile à contrôler

II.2.1.2.4.2 Traitement médicamenteux [45-47]

Les traitements médicamenteux utilisés dans la rhinite allergique sont symptomatiques :

- Les antihistaminiques non sédatifs, utilisés sous forme de sirop dès l'âge d'un an sont indiqués en première intention dans la rhinite allergique dans la rhinite allergique légère ou intermittente
- Les corticoïdes nasaux, indiqués dès l'âge de 2 ans, sont recommandés dans la rhinite allergique modérée à sévère, et peuvent être associés à un antihistaminique et aux lavages de nez. Leur efficacité est démontrée, en particulier sur l'obstruction nasale

II.2.1.2.4.3 Immunothérapie spécifique [52-53-54]

- L'immunothérapie spécifique (ITS) est le seul traitement qui modifie l'évolution de l'allergie en induisant une tolérance immunologique de l'allergène
- La voie sublinguale est privilégiée par rapport à la voie sous Cutané.
- Son efficacité a été démontrée pour les acariens et les graminées.
- L'ITS détient un rôle dans la prévention secondaire de l'asthme.

II.2.1.2.4.4 Comorbidités

Le dépistage et la prise en charge des comorbidités allergiques, en particulier l'asthme sont indispensables lors de la prise en charge de la rhinite allergique.

L'interrogatoire permet d'identifier des symptômes évocateurs d'asthme associés aux symptômes de la rhinite allergique et est le plus souvent complété des épreuves fonctionnelles respiratoires.

II. 3 II.3 Les Allergies alimentaires

Les allergies alimentaires (AA) touchent 4 à 8 % des enfants d'âge scolaire en Europe [55].

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'allergie figure au quatrième rang des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

La prévalence de l'allergie alimentaire serait comprise 5 et 8 % chez l'enfant [55]. Il semble exister une tendance à l'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires, sans qu'on puisse l'affirmer avec certitude [56]. En revanche, on peut noter l'augmentation de la prévalence des anaphylaxies sévères, en particulier chez l'enfant [57, 58].

Elles ont des modes d'expression multiples, variés dans leur présentation clinique, leur gravité, leur chronologie, leur évolution en lien avec des mécanismes physiopathologiques distincts parfois mal connus. Elles se révèlent à tout âge y compris chez le jeune nourrisson.

Les réactions d'allergie immédiate IgE-médiées, du syndrome oral à l'anaphylaxie, mais aussi les allergies d'autres mécanismes immunologiques comme l'œsophagite à éosinophiles, le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) ou certaines dermatites atopiques sont des présentations possibles de l'AA [55].

L'anaphylaxie est la manifestation la plus grave, potentiellement létale, de l'allergie immédiate, IgE médiée, et sa définition est clinique [59]

Chez l'enfant, les aliments sont la première cause d'anaphylaxie, principalement arachide, laits de vache, fruits à coque (noix de cajou, pistache, noisette) et œuf de poule [60].

En général, les signes sont précoces, voire immédiats, au maximum dans les 4 heures qui suivent une ingestion alimentaire, en dehors des formes retardées digestives et de l'eczéma, pour lesquels les signes sont présents en permanence. Les symptômes de l'allergie alimentaire sont souvent associés. Les formes cliniques peuvent associer des signes immédiats et retardés [58].

Tous les organes peuvent être concernés. Parmi les signes digestifs, il peut s'agir d'un syndrome oral d'allergie, de diarrhée, de sang dans les selles, de vomissements, d'un refus alimentaire, d'une faible prise de poids chez le nourrisson, d'une constipation, ou de douleurs abdominales à type de crampes. Les signes respiratoires comportent la gêne respiratoire, les sifflements, la toux.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Les signes cutanés décrits sont l'eczéma , le prurit, un rash, une urticaire localisée ou généralisée, un œdème.

Les formes graves comportent l'asthme aigu grave (dyspnée intense nécessitant un recours en urgence immédiat), l'angio-œdème laryngé (associant une dysphonie et une dyspnée haute pouvant conduire à l'asphyxie) et le choc anaphylactique [61].

Le choc anaphylactique est défini par l'atteinte de deux organes (cutanés et/ou muqueux, et/ou respiratoires, et/ou tachycardie, et/ou digestifs). Cette définition est essentielle, car toute réaction systémique associant l'atteinte de deux organes justifie un traitement par adrénaline [58]. En l'absence de prise en charge, le choc évolue vers l'hypotension, la tachycardie, puis le collapsus cardiovasculaire, la perte de conscience et le décès.

Le choc s'accompagne à des degrés divers de signes cutanés, respiratoires et digestifs [61].

Les traitements d'urgence des symptômes de l'allergie alimentaire associent à des degrés divers l'antihistaminique et l'adrénaline injectable.

La prise en charge implique le sujet allergique lui-même, le médecin traitant et parfois le médecin urgentiste.

Les réactions bénignes à modérées ont comme traitement un antihistaminique par voie orale.

En cas de réponse insuffisante ou d'aggravation sous ce traitement, l'adrénaline est indiquée par voie intramusculaire.

L'anaphylaxie impose une injection immédiate d'adrénaline par voie intramusculaire dans la cuisse, à la dose de 1 mg/kg (dose maximale par injection : 0,5 mg) [62].

Conclusion

La recherche pharmacologique s'est très tôt intéressée à l'histamine.

Les premiers antihistaminiques H1 ont été synthétisés en 1937 par STAUB et BOVET et testés chez l'homme par HALPERN dès 1942. Les produits de 1ère génération ont rendu de grands services mais la sédation qu'ils induisent fréquemment et la relative bénignité des maladies qu'ils soulagent ont incité l'industrie à progresser. Ont ainsi été introduit dans l'arsenal thérapeutique, dès le début des années 1980, les antihistaminiques H1 de 2ème génération. Les antihistaminiques H1 longtemps considérés comme des antagonistes l'histamine, sont en fait des agonistes inverses, c'est-à-dire des médicaments stabilisant la forme inactive du récepteur H1 de l'histamine. Les molécules de deuxième génération doivent être préférées aux premières en raison de quasi absence de leurs effets secondaires et d'un meilleur profil pharmacocinétique.

Les anti-H1 sont très largement utilisés en dermatologie, aussi bien dans le cadre de leur AMM qu'en dehors. Il paraît logique, dans un souci d'efficacité, de réserver leur usage aux dermatoses dont la physiopathologie implique l'histamine. Les urticaires sont donc l'indication de choix des anti-H1. L'utilisation des anti-H1 peut se justifier dans le cadre d'autres dermatoses, mais leur effet n'est le plus souvent que symptomatique. L'implication de l'histamine dans la physiopathologie du prurit observé au cours de la dermatite atopique étant évoquée, les anti-H1 sont utilisés depuis longtemps dans son traitement dans le but de limiter ce prurit.

Les antihistaminiques sont utilisés dans d'autres indications telles que les rhinites et les conjonctivites allergiques et la prévention des réactions secondaires (recrudescence des manifestations allergiques) lors des traitements de désensibilisation spécifique.

Aucune étude ne permet de conclure à la supériorité d'une molécule sur les autres en termes d'efficacité au sein de cette classe, le choix de la molécule dépend des habitudes du prescripteur et sera guidé par les bénéfices ressentis par le patient.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

RESUME

Titre : Place des antihistaminiques en Pédiatrie

Auteur : Dr CONDE Mariame

Directeur : Pr KOJMANE Widade

Mots clés : antihistaminiques -pharmacologie- indications-enfant

Les antihistaminiques sont des médicaments capables de s'opposer aux effets de l'histamine. On distingue les antihistaminiques H1, les premiers connus, qui antagonisent les effets de l'histamine et les antihistaminiques H2, qui inhibent l'action de l'histamine sur la sécrétion chlorhydrique du suc gastrique.

Dans l'usage général, le terme antihistaminique désigne uniquement les antagonistes des récepteurs de l'histamine, principalement les récepteurs H1, appelés antihistaminiques H1.

Les antihistaminiques de type H1 sont différenciés en anti-H1 de première génération et anti-H1 de deuxième génération. Les premiers se fixent par compétition au même endroit que l'histamine, et de manière peu durable, ils passent la barrière méningée et sont responsables d'effets anticholinergiques.

Les anti-H1 de deuxième génération ont une action non compétitive, plus stable avec le récepteur ; ils ont une affinité supérieure pour les récepteurs périphériques et ne passent pas la barrière méningée ou bien ils ne se fixent pas sur les récepteurs centraux.

Les antihistaminiques sont largement utilisés en pédiatrie, les indications sont dominées par certaines dermatoses (tels que l'urticaire aiguë et chronique, la dermatite atopique, le prurigo, la varicelle, piqûres d'insectes...) et en allergologie (la rhinite allergique, la toux allergique, la prévention de l'asthme, la conjonctivite allergique, les allergies alimentaires..).

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

Summary

Title: Place of antihistamines in pediatrics

Author : Dr CONDE Mariame

Director : Pr KOJMANE Widade

Key words: antihistamines -pharmacology- indications-children

Antihistamines are drugs capable of opposing the effects of histamine. A distinction is made between H1 antihistamines, the first known, which antagonize the effects of histamine, and H2 antihistamines, which inhibit the action of histamine on the hydrochloric secretion of gastric juice.

In general use, the term antihistamine refers only to antagonists of histamine receptors, mainly H1 receptors, called H1 antihistamines.

H1 antihistamines are differentiated into first-generation anti-H1 and second-generation anti-H1. The first ones bind competitively at the same place as histamine, and in a not very durable way, they pass the meningeal barrier and are responsible for anticholinergic effects.

Second-generation anti-H1 drugs have a non-competitive action, more stable with the receptor; they have a higher affinity for peripheral receptors and do not pass the meningeal barrier or bind to central receptors.

Antihistamines are widely used in pediatrics, the indications are dominated by certain dermatoses (such as acute and chronic urticaria, atopic dermatitis, prurigo, chicken pox, insect bites...) and in allergology (allergic rhinitis, allergic cough, prevention of asthma, allergic conjunctivitis, food allergies...)

Bibliographie

- [1] **J. Anthony, T. Bertram, G Katzung et al** : Katzung's et Trevor's : pharmacology Examination and Board Review 9th Edition 2010 ; 151-159.
- [2] **M.Vigan**: Place des antihistaminiques dans la prise en charge des urticaires ; Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 (2004) 120–124.
- [3] **M. Moulin**: Histamine et Antihistaminiques H1 ; Pharmacologie -Collection Abrégés de médecine MASSON III ,1998 : 2-305-309
- [4]**R.Fitzsimons, LA.Vander Poel, W.Thornhill et al** : Utilisation d'antihistaminiques chez les enfants. Arch Dis Infant Educ Pract Ed. 2015 juin ; 100 (3) : 122 – 131
- [5]**Y. Cohen, C.Jacquot**: Histamine et Antihistaminiques. Abrégés de Pharmacologie 6ème édition MASSON III : 2-313-327
- [6] **B. Toledano** : COURS N°5: Les Récepteurs de L'Histamine et de la Sérotonine édition (2012)
- [7]**D.Yasser Maitre-assistant en Pharmacologie Université Ferhat Abbes Sétif**
Pharmacologie des antihistaminiques pages 3-8 éditions 2019-2020.
- [8] **R. SAWADOGO. Cours de Pharmacologie PH3, Médecine3/ UFR-SDS/ Université de Ouagadougou Sciences Biologiques Appliquées** Université de Ouagadougou 22 janvier 2016.
- [9] **Sébastien Faure** : Les antihistaminiques H1, Actualités Pharmaceutiques Volume 48(490)2009, Pages 49-52.
- [10] **Caroline GAUVIN** : caractérisation de l'interaction entre les antagonistes classiques des récepteurs histaminiques H1 et les cytochromes P450, faculté de pharmacie université de Laval (2001) pages 41-50.
- [11] **A. BABA, thèse** : Les antihistaminiques en dermatologie pédiatrique 127 (2016) 48-49.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

- [12] **C. Gaudy-Marqueste, J.-J. Grob, M.-A. Richard** : Les anti-H1 en pratique dermatologique, *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:439-49
- [13] **B. Mortemousque, F. Stoesser** : Conjonctivites allergiques. *Encycl Méd Chir*, 21-130-E-10 2007
- [14] **Mariem ICHAR, thèse** : Urticaire chez l'enfant démarche : Diagnostic et traitement (2014) pages 67-68.
- [15] **C. Gaudy-marqueste, JJ. Grob, MA. Richard** : Les anti-H1 en pratique dermatologique, *Ann Dermatol Venereol* (2015) page 443-447
- [16] **Sébastien Faure** : Antihistaminiques H2. *Actualités Pharmaceutiques* Volume 51, Issue 517, 2012, Pages 55-57
- [17] **G. Dutau I, P. Micheau, A. Didier et al** : Antihistaminiques H1. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001 ; 41 : 74-84
- [18] **F.Cherkaoui El Baraka ; FZ. El Fatoïki ; H.D. Skali et al** : Profil épidémiologique, clinique et étiologique des urticaires aiguës de l'enfant à Casablanca. *Revue française d'allergologie* 60 (2020) 115–116
- [19] **F.Boralevi, A. Lasek, C. Léauté-Labrèze** : Urticaires de l'enfant ; Unité de Dermatologie Pédiatrique. *Revue française d'allergologie* 60 (2020) 476-483
- [20] **T. Zuberbier, R. Asero , C. Bindslev-Jensen et al** : EAACI/GA(2) LEN/EDF /WAO guideline: définition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
- [21] **R. Fitzsimons, LA. Van der Poel, W. Thornhill W et al**. Utilisation d'antihistaminiques chez les enfants. *Arch Dis Infant Educ Pratique Ed*. 2015 juin ; 100 (3) : 122 – 131
- [22] **Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al** : Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35
- [23] **Leung DY**. Our evolving understanding of the fonctionnal role of filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 124 : 494-5.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

- [24] **Brown SJ, Irvine AD.** Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg* 2008 ; 27 :128-37.
- [25] **A.-S. Darrigade, J. Seneschal.** **Dermatite atopique** : nouveautés physiopathologiques-cibles moléculaires. *Rev Fr Allergol* 2017.
- [26] **Burgess JA, et al.** Does eczema lead to asthma ? *J Asthma* 2009 ; 46 : 429-36.
- [27] **Just J.** Histoire naturelle de la dermatite atopique : expérience des cohortes néonatales. *Rev Fr Allergol* 2012 ; 52 : 168-74.
- [28] **Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al** : The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131:383–396.
- [29] **Moss C.** What's new in pediatric dermatology. 17th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Paris 17-21 septembre 2008.
- [30] **A. Dammak, G. Guillet.** Dermatite atopique de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2011 ; 24, 84-102.
- [31] **A. Pruszkowski, JC. Amoric, C. Bodemer, Y. De Prost.** Dermatite atopique de l'enfant. *Encycl Med Chir. Pédiatrie*, 4-112-A-10, 1999.
- [32] **T.Bieber, M.D, PhD** : Atopic dermatitis : *N Engl Journal.Med.*358,1483-1494(2008).
- [33] **Wollenberg, S. Wetzel, WH Burgdorf, J. Haas.** Viral infections in atopic dermatitis : pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 ; 112 : 667-674.
- [34] **O. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, et al.** Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:260–269.
- [35] **F. Launey, J.F. Stadler, S. Derbré.** Prise en charge officinale de la dermatite atopique. *Actualités pharmaceutiques* 2014 : N 534.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

- [36] **J. Ring, A. Alomar, T. Bieber et al.** Guidelines for treatment of atopic eczema. Part I. JEADV 2012 ; 26 : 1045-60.
- [37] **Cambazard F.** Utilisation des dermocorticoïdes au cours de la dermatite atopique de l'enfant. Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132 : 64-7.
- [38] **Norris DA.** Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. J Am Acad Dermatol 2005 ; 53 : S17-25.
- [39] **J. Callen, S. Chamlin et al.** A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. Br J Dermatol 2007 ; 156 : 203-21.
- [40] **PA. Klein, RA. Clark.** An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. Arch Dermatol 1999 ; 135 : 1522-5.
- [41] **A. Maruani, M. Samimi, G. Lorette :** Les prurigos. Presse Med. 2009; 38: 1099–1105
- [42] **M. Perromat :** Prurigos aigus et récidivants dus aux arthropodes. Revue française d'allergologie 59 (2019) 404–408
- [43] **National Institute for Health and Clinical Excellence.** L'eczéma atopique chez l'enfant : Prise en charge de l'eczéma atopique chez l'enfant de la naissance à l'âge de 12 ans. 2007
- [44] **G. Roberts, M. Xatzipsalti, LM. Borrego et al :** Paediatric rhinitis : position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology .Allergy 2013 ; 68 :1102-16.
- [45] **MK. Rochat, S. Illi, MJ. Ege et al :** Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children . J Allerg Clin Immunol 2010.126 : 1170-5.
- [46] **PJ. Tumer, AS.Kemp :** Allergic rhinitis in children .J Paediatr Child Health 2012 ; 48 : 302-10.
- [47] **M. Herr, B. Clarisse, L. Nikasinovic et al.** Does allergic rhinitis exist in infancy ? Findings from the PARIS birth cohort.Allergy 2011 ; 66 :214-21

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

- [48] **J. Bousquet, HJ. Shunemann, B. Samolinski et al** : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) : achievements in 10 years and future needs. *J Allerg Clin Immunol* 2012 ; 130 :1049-62.
- [49] **Recommandations de la SPLF : Asthme et Allergie.** *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 221-32.
- [50] **J. Bousquet, L. Heinzerling, C. Bachert et al** : Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens, *Allergy* 2012 ; 67 :18-24.
- [51] **A. Custovic, HJ. Sonntag, IE. Buchan et al** : Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout Child Hood. *J Allerg Clin Immunol* 2015 ; 136 :1645-52.
- [52] **F.Rancé, A. Deschildre, E. Bidat et al** : Secondary and tertiary prevention of allergic asthma in children. *Rev Mal Respir* 2010 ;27 :1221-30.
- [53] **S.Radulovic, D.Wilson, M.Calderon et al** : Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT).*Allergy* 2011 ; 66 :740-52.
- [54] **M. Blaiss, J. Maloney, H. Nolte et al** : Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents.*J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 :64-71.
- [55] **L. Jacobsen, B. Niggeamann, S. Dreborg et al** : Specific immunotherapy has long-terme effect of seasonal and perennial asthma ; 10 –year follow –up on the pAT study.*Allergy* 2007 ; 62 : 943-8.
- [56] **SH. Sicherer, HA. Sampson** : Food allergy ; epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 133 : 291–307.
- [57] **SS. Panesar, S. Javad, D .de Silva et al** : The epidemiology of anaphylaxis in Europe : a systematic review. *Allergy* 2013 ; 68 : 1353–61.
- [58] **PJ. Turner, MH. Gowland, V. Sharma et al** : Increase in Anaphylaxis related hospitalizations but no increase in fatalities : An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135(4) : 956. 956135.

Place des Antihistaminiques en Pédiatrie

- [59] **G. Pouessel, E. Beaudouin et al** : Quelle trousse d'urgence dans l'allergie alimentaire chez l'enfant. *Revue française d'allergologie* 60 (2020) 571–575
- [60] **LB. Grabenhenrich, S. Dölle, A. Moneret-Vautrin A et al** : Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1128–37
- [61] **G. Pouessel, C. Claverie, J. Labreuche et al** : Fatal anaphylaxis in France: analysis of national anaphylaxis data, 1979–2011. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:610–2.
- [62] **L.-A. Essari, N. Khayat, F. Rancé et al** : Allergies alimentaires chez l'enfant et l'adulte ; *Nutrition Clinique Pratique* (3e édition) Chez L'adulte, L'enfant et la Personne âgée 2018, 261-269.