

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 127

PLACE DES ANTIHISTAMINIQUES
EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Aicha BABA

Née le 16 Mars 1990 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Antihistaminiques – Mode d'action – Indications – Peau – Enfant.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. Z. BERNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"



سورة البقرة: الآية: 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <u>Doyen de la FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRA OUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <u>Dir. du Centre National PV</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur ERSM**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAC Khalid *
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL
---------------------	-----

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHTA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie

Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid

Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan

Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie

Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*

Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne

Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia

Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne

Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



*Toutes les lettres ne sauront trouver les mots
qu'il faut....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, l'
e respect, la reconnaissance.*

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à...



Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.



A mon très cher père

Mohammed BABA

J'ai la chance d'avoir un papa exceptionnel comme toi.

*Je ne peux pas expliquer tout ici car, tous les mots
du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te port,
ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts
et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir
pour mon instruction e t mon Bien-être.*

*Tu m'as appris comment affronter la vie et c'est grâce à ton
enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplie.*

Que ce travail puisse être le résultat de tes efforts et de tes sacrifices.

Que Dieu puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

A ma très chère mère

Faouzia CHRAIBI

*A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment
de mon existence avec son intarissable tendresse à celle qui je dois
le meilleur de moi-même.*

*Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour,
tendresse et perfection.*

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin...

*A toi je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds,
puisse dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance.*

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand soutien au cours de ce parcours.

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour ses enfants suivent
le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*A mes merveilleuses sœurs,
Sanae et son mari Ilia,
Fatima Zahra et son mari Mouad.*

Merci mes très chères sœurs pour votre affection!

*Merci pour votre présence physique et morale
à chaque fois que j'en avais besoin!*

*Je vous souhaite un grand bonheur dans votre vie conjugale
ainsi que dans votre lien maternel.*



A mon très cher frère

Fouad et sa femme Asmae.

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments
que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A mes neveux, mes bouts de choux

Marwa, Yousra, Alae, Rania et Amina

Je vous aime tant



A mon très cher fiancé

Ayoub

*Il n'est de mots susceptibles d'exprimer
toute ma gratitude et mon affection.*

*Ta bonté, ta générosité, sont sans limites, ton grand cœur,
tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement
et de mon ravissement.*



A la mémoire de mes grands-pères

Et de ma grand-mère paternelle

*Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde
et que ce travail soit une prière pour votre âme.*

A Ma grand-mère maternelle Lalla Tahra

*Je te dédie cette thèse pour tes attentions particulières,
tes prières et ton amour inconditionnel. Merci pour tout
et que Dieu te donne bonne santé et longue vie parmi nous.*



A tous Les membres de la famille BABA et CHRAIBI

A mon amie d'enfance Fatima Zahra

Et à mes cher(e)s ami(e)s de la faculté de médecine

et de pharmacie de Rabat.

*J'espère avoir été à la hauteur de vos estimes et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour **vous** et représente le bon modèle pour vous.*

Que Di eu vous protège et vous accorde un brillant avenir avec une vie pleine de joie.

*A tous ceux qui ont contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Remerciements



A Notre Maître et Président de thèse

Monsieur Le Professeur

ABDELALI BENTAHILA

Professeur de pédiatrie

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur,
nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi
vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.*

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur FATIMA JABOURIK
Professeur de Pédiatrie*

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez
déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes
les étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous
remercions pour vos efforts inlassables.*

Veillez accepter ma profonde reconnaissance.

A Notre Maître et juge de thèse

Madame le Professeur ZAKIA BERNOUSSI

Professeur d'anatomie-pathologique

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.
Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et
reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame le médecin colonel

SAKINA EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions pour la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.*

*Vous nous faites un très bon exemple à suivre
par vos compétences et vos qualités morales.*

*Nous vous prions de recevoir ici l'expression
de nos respects les plus considérables*

.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. GENERALITES	2
II. HISTORIQUE	3
RAPPELS	5
I. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU	6
I.1 L'épiderme	6
I.2 Le derme.....	7
I.3 L'hypoderme	8
I.4 Les annexes épidermiques	8
II. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE	9
II.1 L'épiderme	11
II.1.1 La couche basale.....	12
II.1.2 Le corps muqueux de Malpighi.....	14
II.1.3 La couche granuleuse	14
II.1.4 La couche cornée	14
II.2 Le derme	15
II.2.1 Le derme papillaire	17
II.2.2. Le derme réticulaire	17
II.3. La jonction dermo-épidermique (JDE)	17
II.4 L'hypoderme	18
II.5 Les annexes cutanées	18
II.5.1 Les glandes sudoripares	19
II.5.2 Les glandes sébacées	19
III. ASPECTS PHYSIOLOGIQUES	21
III.1 La vascularisation cutanée	21

III.2. L'innervation cutanée	23
LES ANTIHISTAMINIQUES	26
I. L'HISTAMINE	27
I.1 Structure et synthèse	27
I.2 Stockage et libération	29
I.3 Catabolisme	30
I.4 Récepteurs de l'histamine	31
I.4.1 Les récepteurs H1	33
I.4.2 Les récepteurs H2	34
I.4.3 Les récepteurs H3	34
I.4.4 Les récepteurs H4	34
I.5 Effets biologiques de l'histamine	35
I.5.1 Effets périphériques	35
I.5.2 Effets centraux	36
II. CLASSIFICATION DES ANTIHISTAMINIQUES	37
II.1 Inhibiteurs de synthèse de l'histamine	37
II.2 Inhibiteurs de la libération d'histamine	37
II.3 Inhibiteurs des possibilités d'action de l'histamine	37
II.3.1 Les Antihistaminiques de synthèse (Anti-H1)	38
II.3.1.1 Généralités	38
II.3.1.2 Structure chimique	38
II.3.1.3 Mécanisme d'action	40
II.3.1.4 Effets des antihistaminiques H1	42
a. Effets sur la peau	42
b. Effets anti-inflammatoire et antiallergique	42
c. Effets indésirables	43

II.3.1.5 Principales indications	45
II.3.1.6 Contre-indications	46
II.3.1.7 Classification	48
II.3.1.7.1 Les antihistaminiques de 1ère génération	48
a. Structure et sous types	48
b. Pharmacocinétique	51
c. Pharmacodynamie	52
d. Principales molécules	52
II.3.1.7.2 Les antihistaminiques de 2ème génération	54
a. Structure chimique	54
b. Pharmacocinétique	55
c. Pharmacodynamie	56
d. Principales molécules	57
II.3.2 Antihistaminiques Anti-H2	59
INDICATIONS MAJEURES EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE	60
I. L'URTICAIRE	61
I.1 Physiopathologie.....	61
I.2 Présentation clinique.....	66
I.3 Classification	70
I.4 Etiologies.....	72
I.5 Traitement	74
I.5.1 Traitement symptomatique	74
I.5.2 Les antihistaminiques.....	74
a. Antihistaminiques H1	74
b. Antihistaminiques H2.....	76
I.5.1.2 Médicaments bloquants la dégranulation des mastocytes	76
I.5.1.3 Les corticostéroïdes	77

I.5.2 Les indications	77
I.5.2.1 Urticaire aiguë superficielle isolée	77
I.5.2.2 Urticaire chronique	78
I.5.2.3 Œdème de Quincke	81
I.5.2.4 Choc anaphylactique	81
II. LA DERMATITE ATOPIQUE	82
II.1 Physiopathologie	82
II.2. Présentation clinique	85
II.2.1 Nourrisson et jeune enfant	86
II.2.2. Chez l'enfant	89
II.2.3 Chez l'adolescent	92
II.3 Critères diagnostiques	94
II.4 Traitement	95
II.4.1 Prévention	95
II 4.2 Prise en charge.....	96
II.4.2.1 Education et observance	96
II.4.2.2 Réalisation pratique du traitement en poussée	98
a. Les dermocorticoïde	98
b. Les antiseptiques/antibiotiques	99
c. Les antihistaminiques	99
d. Le tacrolimus	100
II.4.2.3 Le traitement de maintenance	101
a. Emollients	101
b. Dermocorticoïdes	101

III. MASTOCYTOSE CUTANEE	102
III.1 Physiopathologie	102
III.2 Présentation clinique	105
III.2.1 Manifestations cutanée	105
III.2.2 Manifestations paroxystiques	107
III.2.3 Différentes formes cliniques	107
III.3 Traitement	111
III.3.1 Mesures générales] 111
III.3.2 Traitement symptomatique	112
III.3.2.1 Antihistaminiques	112
III.3.2.2 Le chromoglycate disodique	113
III.3.2.3 La corticothérapie	113
IV. LE PRURIGO	115
IV.1 Physiopathologie	115
IV.2 Classification	116
IV.3 Présentation clinique	116
IV.3.1 Type de description	116
IV.3.2 Les formes cliniques	118
IV.3.2.1 Prurigo aigu	118
IV.3.2.2 Prurigo subaigu	119
IV.3.2.3 Prurigo chronique.....	119
IV.4 Traitement.....	121
IV.4.1 Traitement spécifique	121
IV.4.1.1 Déparasitant topiques	121
IV.4.1.2 Les dermocorticoïdes topiques	121
IV.4.2 Traitement adjuvant	122
IV.4.2.1 Les antihistaminiques	122

IV.4.2.2 Les antibiotiques	122
IV.4.2.3 Les déparasitants par voie orale	122
V. LA VARICELLE	123
V.1 Physiopathologie	123
V.2. Diagnostic clinique	125
V.3 Prise en charge thérapeutique : Varicelle de l'enfant sain	128
V.3.1 Traitement antiviral	128
V.3.2 Antibiothérapie orale	129
V.3.3 Traitement antipyrétique	130
V.3.4 Antiseptiques et hygiène locaux	130
V.3.5 Traitement antihistaminique	131
V.3.6 Eviction scolaire	131
VI. AUTRES INDICATIONS	132
VI.1 Toxidermies	132
VI.2 Les réactions provoquées par les piqûres de moustiques	134
CONCLUSION	135
RESUMES.....	138
BIBLIOGRAPHIE	142

ABREVIATIONS :

ADN	: Adénosine diphosphate
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
Anti-H1	: Antihistaminique H1
Anti-H2	: Antihistaminique H1
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
CD	: Cellule dendritique
CL	: Cellule de Langerhans
DA	: Dermatite atopique
DAG	: Diacylglycérol
DC	: Dermocorticoïde
FDA	: Food and Drug Administration
GMCSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
HS	: Hypersensibilité
Ig	: Immunoglobuline
IL6	: Interleukine 6

IM	: Intra musculaire
IMAO	: Inhibiteur de monoamine oxydase
IP3	: Inositol triphosphate
IV	: Intraveineux
JDE	: Jonction dermo-épidermique
LT	: Lymphocyte T
PKC	: Phosphokinase C
PLC	: Phospholipase C
SAMU	: Service d'aide médicale urgente
SC	: Sous cutané
SCF	: Stem cell factor
SNC	: Système nerveux central
VZV	: Virus varicelle zona

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Coupe histologique montrant la structure de la peau

Figure 2 : Coupe schématique illustrant la structure de la peau

Figure 3 et 4 : coupe histologique et schématique montrant les différentes structures de l'épiderme.

Figure 5 : Coupe schématique montrant les caractéristiques des kératinocytes

Figure 6 : Coupe histologique montrant les 2 couches du derme

Figure 7 : schéma illustrant les différentes annexes cutanées

Figure 8 : Coupe schématisant la vascularisation de la peau

Figure 9 : Schéma des récepteurs de la peau

Figure 10 : schéma illustrant la voie de synthèse de l'histamine

Figure 11 : Schéma montrant le mécanisme de libération immunologique de l'histamine

Figure 12 : Schéma illustrant les processus de dégradation de l'histamine

Figure 13 : les récepteurs histaminergiques et leurs molécules de signalisation

Figure 14 : Schéma montrant le mécanisme d'activation du récepteur H1 de l'histamine

Figure 15 et 16 : Comparaison structurale entre l'histamine (en haut) et la formule générale des antagonistes du récepteur histaminique H1 (en bas).

D'après Simons 1996 **Figure 17 :** mécanisme d'action des anti-H1 : « l'agonisme inverse »

Figure 18 : Structure chimique de la Terfénadine : 1^{ère} molécule de nouvelle génération

Figure 19 : Biopsie d'une lésion urticarienne montrant l'œdème dermique

Figure 20 : schéma illustrant les mécanismes d'activation mastocytaire au cours de l'urticaire

Figure 21 : Voies d'activation du mastocyte via le FcεRI d'après Hennino et al

Figure 22 : exemples d'urticaire typique avec lésions annulaires centrifuges parfois polycycliques ou œdèmes associés des extrémités

Figure 23 : l'angioœdème au cours de l'urticaire chez l'enfant

Figure 24 : pseudo-maladie sérique chez un nourrisson induite par des médicaments

Figure 25 : Urticaire aigue chez un nouveau-né de 21 jours apparue quelques heures après une première prise de lait maternisé : allergie au lait confirmée

Figure 26 : schéma illustrant la physiopathologie de la dermatite atopique

Figure 27 : Coupe histologique montrant l'évolution de la dermatite atopique

Figure 28 : les différentes localisations de la dermatite atopique en fonction de l'âge

Figure 29 et 30 : dermatite atopique du nourrisson en poussée : noter le geste de grattage

Figure 31 : dermatite atopique de l'enfant : excoriation et lichénification du creux poplité

Figure 32 : Garçon âgé de 4 ans souffrant de dermatite atopique au visage

Figure 33 : eczéma des joues avec signes de Dennie-Morgan (critère mineur)

Figure 34 : dermatite atopique de l'adolescent : érythème et xérose du visage

Figure 35 : Dermatite atopique chez L'adolescent: eczéma des plis de flexion avec lichénification.

Figure 36 : Activation du récepteur c-kit par SCF

Figure 37 et 38 : Signe de Darier illustré avec photo de droite prise après grattage, montrant l'érythème et la réaction de type urticarienne

Figure 39 : mastocytose papulo-nodulaire chez un adolescent : à type de mastocytome

Figure 40 : mastocytose téléangiectasique

Figure 41 : mastocytose xanthélasmoïde chez un adolescent

Figure 42 : Infiltration cutanée en nappes dans une mastocytose cutanée diffuse

Figure 43 et 44 : prurigo strophulus chez l'enfant

Figure 45 : prurigo aigu dû à des piqûres d'insectes

Figure 46 : Prurigo chronique d'un adolescent : excoriations sans lésions cutanées associées

Figure 47 : infection primaire au virus varicelle zona

Figure 48 : Varicelle au début: Vésicules en «gouttes de rosée» (à droite)

Figure 49 : éruption typique érythémato-vésiculeuse de la varicelle (à gauche)

Figure 50 : Varicelle établie: lésions d'âges différents, inflammatoires, ombiliquées ou crouteuses (à droite)

Figure 51 : Atteinte muqueuse au cours de la varicelle (à gauche)

Figure 52 : Urticaire médicamenteux chez un enfant de 5 ans après prise de Néomox®.

Figure 53 : éruption secondaire à une piqûre de puces chez un adolescent

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : les différents récepteurs de l'histamine

Tableau 2 : les principales propriétés antiallergiques constatées avec des anti-H1 reconnues après des tests

Tableau 3 : les anti-H1 autorisés chez l'enfant en fonction de l'âge

Tableau 4 : les anti-H1 autorisés chez la femme enceinte

Tableau 5 : Classification des antihistaminiques H1 selon la classe chimique

Tableau 6 : Liste non exhaustive des antihistaminiques de première génération

Tableau 7 : Liste non exhaustive des antihistaminiques de deuxième génération

Tableau 8 : Classification des urticaires, établie par la coopération de L'EAACI (European Academy of allergy and clinical immunology), de GA2LEN (Global allergy and asthma European NETWORK), de l'EDF (European Dermatology Forum) et du WAO (World allergy organization)

Tableau 9 : Principales causes d'urticaire aigüe chez l'enfant, d'après Léaute-labrèze

Tableau 10 : Les antihistaminiques H1 utilisés dans le traitement de l'urticaire

Tableau 11 : Les antihistaminiques H1 chez l'enfant

Tableau 12 : Critères de L'United Kingdom Working Party

Tableau 13 : Facteurs inducteurs de poussées lésionnelles et de manifestations paroxystiques au cours de la mastocytose

Tableau 14 : les différents traitements disponibles pour la mastocytose cutanée

Tableau 15 : Indication des antiviraux: infections VZV (Conférence de consensus Lyon 1998).



Introduction



I. GENERALITES: [1] [2]

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

Au sens courant, un antihistaminique désigne une substance qui s'oppose à l'action de l'histamine sur ses récepteurs spécifiques H1, H2, H3 et H4. Ce sont des agonistes inverses des récepteurs histaminiques. Ils n'agissent pas sur la réaction antigène- anticorps, ni sur la libération d'histamine. Certains possèdent des propriétés antiallergiques, mais l'impact clinique de telles propriétés est encore largement discuté.

Les effets remarquables des antagonistes de l'histamine, dans les réactions d'hypersensibilité expérimentale, autorisaient des tentatives thérapeutiques dans les maladies allergiques, qui relèvent fondamentalement des mêmes processus immunologiques.

Les antihistaminiques sont largement utilisés en pédiatrie, les indications sont : la rhinite allergique où ils sont concurrencés par les corticoïdes nasaux; les dermatoses allergiques (dermatite atopique, urticaires chroniques, prurigo strophulus, piqûres d'insectes); la conjonctivite allergique; la prévention de l'asthme chez les sujets à risque.

Une étude réalisée par la Société espagnole d'allergologie et d'immunologie clinique a montré que 56,4% des enfants de moins de 14 ans avaient reçu un antihistaminique avant de consulter chez un allergologue. Les antihistaminiques de première génération ont été utilisés pendant plus de 50 ansannées et restent populaires, en dépit du fait qu'ils n'ont pas été suffisamment testés dans la population pédiatrique. En revanche, les nouveaux antihistaminiques (2ème génération) ont été largement étudiés en ce qui concerne à la fois leur profil d'efficacité et de sécurité chez les enfants.

II. HISTORIQUE : [3]

Le premier antihistaminique fût synthétisé en 1937 par BOUET et STAUB qui ont montré que certaines amines aromatiques substituées étaient douées de propriétés antagonistes à l'égard des effets de l'histamine sur les organes à muscles lisses.

En 1942 HARLEPERN démontrait que le chlorhydrate N diméthylamino – éthyl N benzylamiline ou (2339RP) a des propriétés qui le rendent utilisable en clinique humaine appelé ANTERGAN.

En 1944 l'antergan est supplanté par le néo-antergan (maléate de pyrillamine) produit chimiquement voisin et qui reste un des plus puissants antihistaminiques de synthèse connu.

En 1966 ASH et SHILD démontraient que tous les effets périphériques de l'histamine ne pouvaient pas être antagonistes par les antihistaminiques et proposaient de différencier deux types de récepteurs à l'histamine H1 et H2.

En 1972 cette hypothèse fût confirmée par BLACK qui découvrit le burinamide antagoniste des effets de H2 au niveau gastrique.

En 1981, le premier antihistaminique H1 de nouvelle génération est synthétisé: La terfénadine. Il s'est avéré efficace dans le traitement des rhinites allergiques et a reçu un grand succès depuis son approbation par la FDA en 1985.

Enfin, en 1983, l'absence d'inhibition totale de l'histamine par l'association mépyramine et cimétidine a permis de découvrir un troisième type de récepteurs (H3). En effet, le récepteur H3 a été originellement présenté en 1983 et son existence n'a été confirmée qu'en 1987 par Arrang et Al.

Le récepteur histaminique H4 a été découvert récemment.



Rappels



I. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU [4]

I.1 L'épiderme

Pendant le premier mois, la surface de l'embryon comporte une seule couche de cellules ectoblastiques.

Entre la quatrième et cinquième semaine de gestation, l'ectoblaste se divise en deux couches : le périoderme, en surface, et la couche basale. Le périoderme est formé d'une couche de cellules aplaties. Ces cellules se divisent rapidement, deviennent arrondies et des microvillosités se forment. Le périoderme permet les échanges électrolytiques et glucidiques avec le liquide amniotique.

A partir du troisième mois, la couche basale se différencie en kératinocytes. Plusieurs couches se forment alors sous le périoderme selon les différents stades de kératinisation de ces cellules. Il s'épaissit au fur et à mesure du développement de l'embryon.

Au cours du cinquième et sixième mois, le Stratum corneum apparaît, juste en-dessous du périoderme. Il desquame en surface et les cellules mortes forment en partie le vernix caseosa. La couche cornée deviendra mature entre la trente-deuxième et la trente-quatrième semaine.

Le vernix caseosa présent à la surface de la peau fœtale au dernier trimestre constitue une barrière hydrophobe qui protège l'épiderme en développement. Il est composé de lipides d'origine sébacée (cholestérol, squalène et triglycérides), de cornéocytes et de 80% d'eau.

Certaines cellules, présentes à la naissance dans l'épiderme, migrent à partir d'autres tissus embryonnaires. Les cellules de Langerhans migrent au sein de l'épiderme dès la sixième semaine mais ne seront fonctionnelles qu'à partir de la douzième semaine. Leur nombre et leurs ramifications dendritiques augmentent progressivement jusqu'après la naissance. C'est également à cette période que les mélanocytes, dérivé des crêtes neurales, arrivent dans l'épiderme. La synthèse de mélanine est possible à partir de la seizième semaine. Les cellules de Merkel dont l'origine est encore incertaine sont présentes sur la peau glabre, au bout des doigts et dans le lit de l'ongle dès le quatrième mois.

La jonction dermo-épidermique reste plane jusqu'à la trente-quatrième semaine. L'alternance des crêtes épidermiques et des papilles dermiques va ensuite lui faire prendre peu à peu son aspect ondulé.

I.2 Le derme :

C'est du mésoblaste que dérive le derme.

L'ébauche dermique est un mésenchyme très hydraté et dépourvu de cellules fibreuses. Ce n'est qu'à partir de la sixième semaine qu'un fin réseau de fibrilles de collagène apparaît sous la jonction dermo-épidermique. Au fur et à mesure du développement de l'embryon, la proportion de collagène augmente et les fibrilles s'associent en réseau. On peut ainsi scinder le développement du derme embryonnaire en trois stades :

- Le stade cellulaire entre 5 et 8 semaines
- La phase de transition entre 9 et 12 semaines
- Le stade fibrillaire à partir de la treizième semaine.

Le derme va peu à peu s'organiser et former deux zones distinctes : le derme papillaire et le derme réticulaire. A la vingtième semaine, sa structure est comparable à celle de la peau de l'adulte mais il est beaucoup plus mince. Il va continuer à s'épaissir progressivement jusqu'au terme.

Il faut attendre la vingt-deuxième semaine pour voir apparaître les fibres élastiques. Les réseaux élastiques se constituent à partir de la trente-deuxième semaine.

I.3 L'hypoderme :

L'hypoderme provient de cellules mésenchymateuses. Les adipocytes dérivent de la lignée histiocytaire. Ils apparaissent à partir du quatrième mois et se chargent progressivement de petites gouttelettes de graisse. Ce sont des cellules spécialisées, qui perdent rapidement la capacité de se diviser.

I.4 Les annexes épidermiques :

Au niveau des plantes des pieds, on peut observer à partir de la dixième semaine des précurseurs des glandes eccrines qui se développent à la seizième semaine mais ce n'est que vers la vingt-deuxième semaine que les glandes sudorales deviendront fonctionnelles.

Les ébauches des glandes sudorales apocrines dérivent de la gaine épithéliale du poil. Elles sont les dernières à se développer et n'apparaissent qu'au sixième mois. A la naissance, elles sont encore très peu nombreuses.

Les ébauches des glandes sébacées sont présentes à partir de la seizième semaine. Elles proviennent d'un renflement de la gaine épithéliale du poil. Elles sont d'abord très riches en glycogène. Leur sécrétion est de type holocrine. Le sébum arrivant à la surface compose en partie le vernix caseosa.

II. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE

La peau, ou tégument externe, constitue l'enveloppe du corps, qu'elle protège du milieu extérieur. Elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme.

La peau de l'enfant, contrairement aux idées reçues, est mature très rapidement après la naissance, et donc, a la même structure et les mêmes propriétés que celles de l'adulte, mais elle est plus lisse et surtout plus souple.

Elle est constituée de trois couches superposées, de la superficie vers la profondeur (figure1): l'épiderme, le derme, l'hypoderme.

L'épiderme et le derme s'articulent suivant une surface hérissée de saillies plus ou moins coniques qui constitue la jonction dermo-épidermique (JDE). Celle-ci est traversée par des annexes de l'épiderme qui sont, en grande partie situées dans le derme. Elle n'est pas franchie par les éléments vasculo-nerveux, qui cheminent dans l'hypoderme et s'épanouissent dans le derme sans pénétrer l'épiderme.

Les annexes cutanées comprennent d'une part les phanères (poils et ongles) et d'autre part les glandes sébacées, sudoripares apocrines et eccrines.

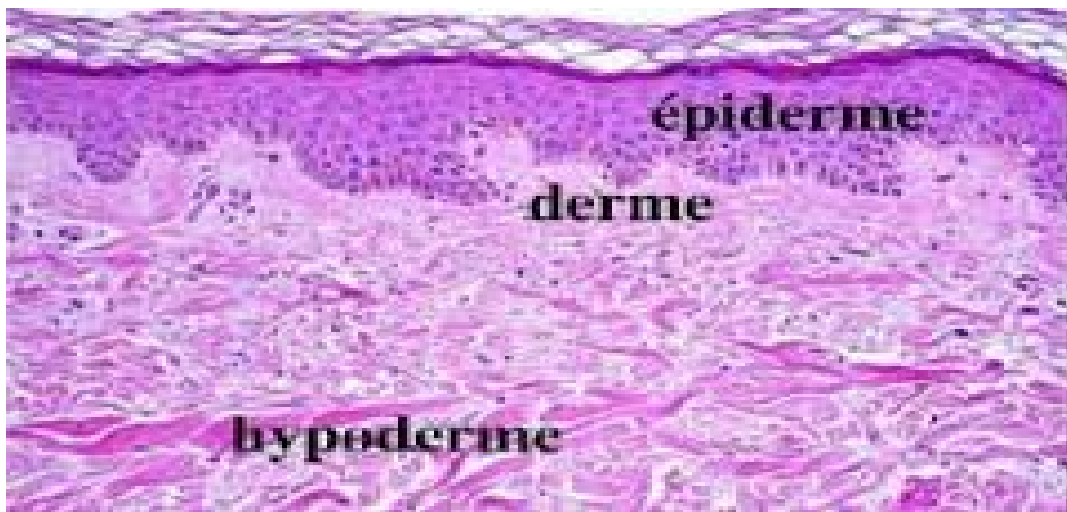


Figure 1 : Coupe histologique montrant la structure de la peau

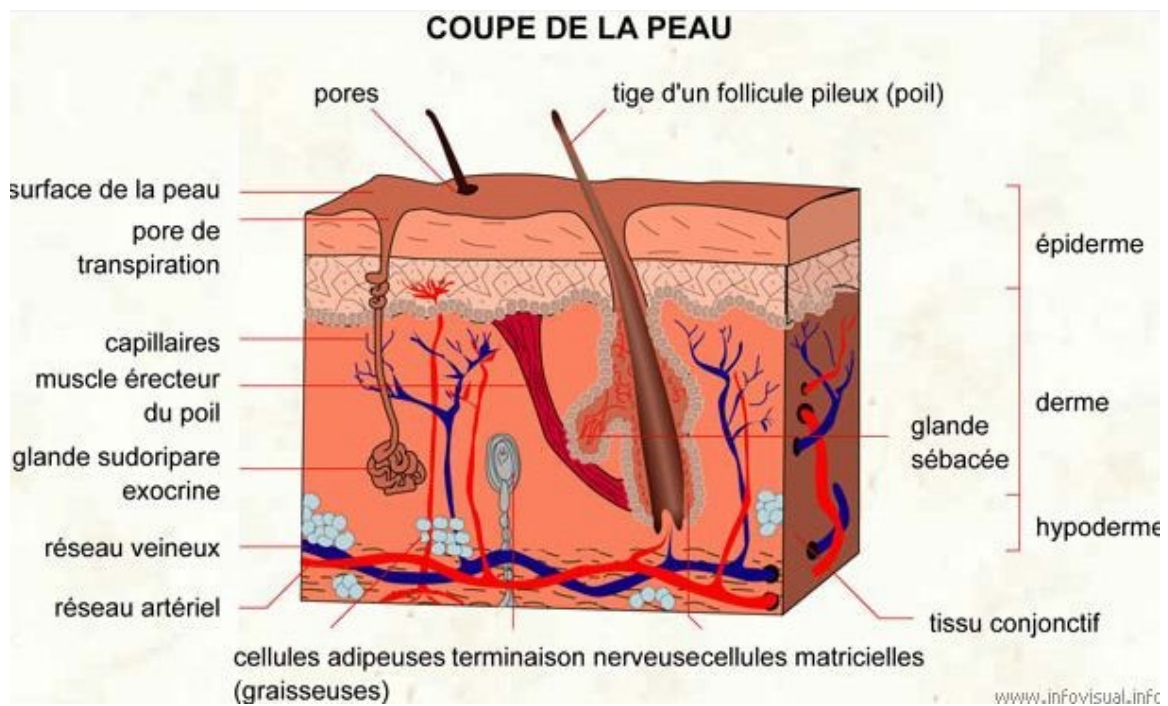


Figure 2 : Coupe schématique illustrant la structure de la peau

II.1 L'épiderme

L'épiderme est, d'après la législation, la seule couche de la peau qui puisse être en contact avec un produit cosmétique.

C'est un épithélium pavimenteux stratifié et kératinisé. Il comporte en effet quatre couches de cellules :

- la couche basale ou germinative (Stratum germinativum)
- le corps muqueux de Malpighi ou couche épineuse (Stratum spinosum)
- la couche granuleuse (Stratum granulosum)
- la couche cornée (Stratum corneum).

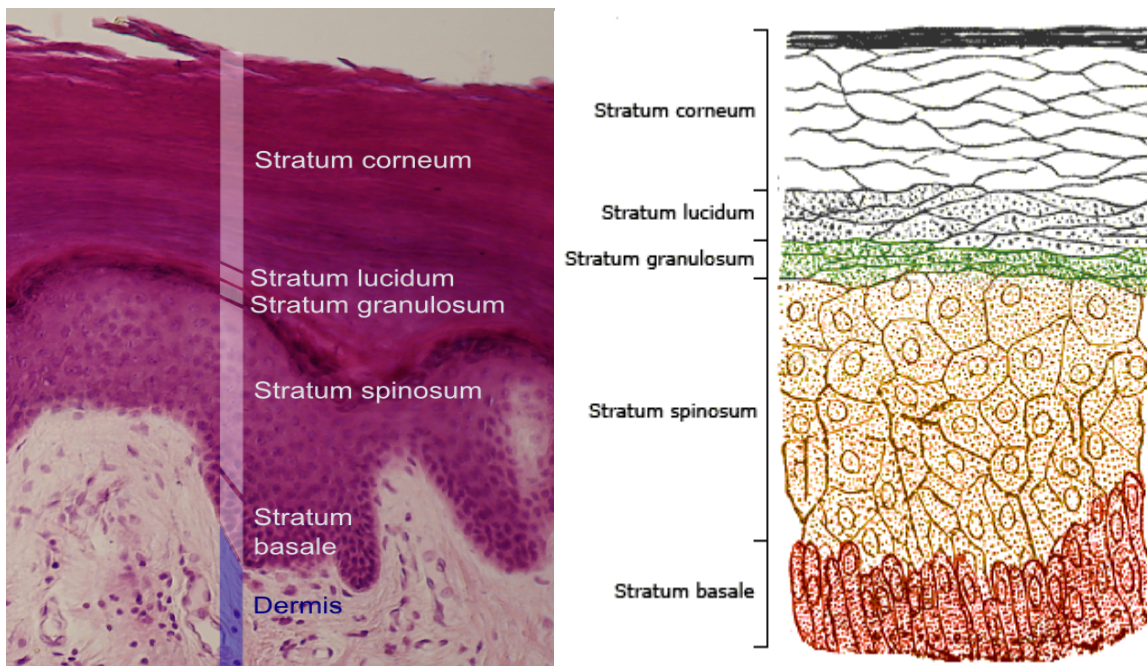


Figure 3 et 4 : coupe histologique et schématique montrant les différentes structures de l'épiderme

II.1.1 La couche basale

Il s'agit de la zone la plus interne de l'épiderme.

Elle est constituée d'une couche unicellulaire de kératinocytes implantés sur la membrane basale. Les kératinocytes sont des cellules cylindriques nucléées qui vont peu à peu migrer vers les couches plus superficielles de l'épiderme en même temps qu'elles se différencieront au cours d'un processus appelé kératinisation.

Dans l'épiderme, les cellules sont fortement adhérentes les unes aux autres grâce à un système de desmosomes et de tonofilaments. Elles envoient également des bourgeons épidermiques vers le derme. Elles se divisent rapidement, par un processus de mitose, en deux cellules-filles, l'une restant dans la couche germinative pour reconstituer le stock cellulaire, l'autre commençant sa migration vers la couche cornée.

On trouve également à ce niveau de l'épiderme deux des trois types de cellules non-épithéliales : les mélanocytes et cellules de Merkel.

Les mélanocytes sont les cellules neuroendocrines assimilées des mécanorécepteurs. Elles sécrètent des neuromédiateurs et sont souvent au contact des terminaisons nerveuses.

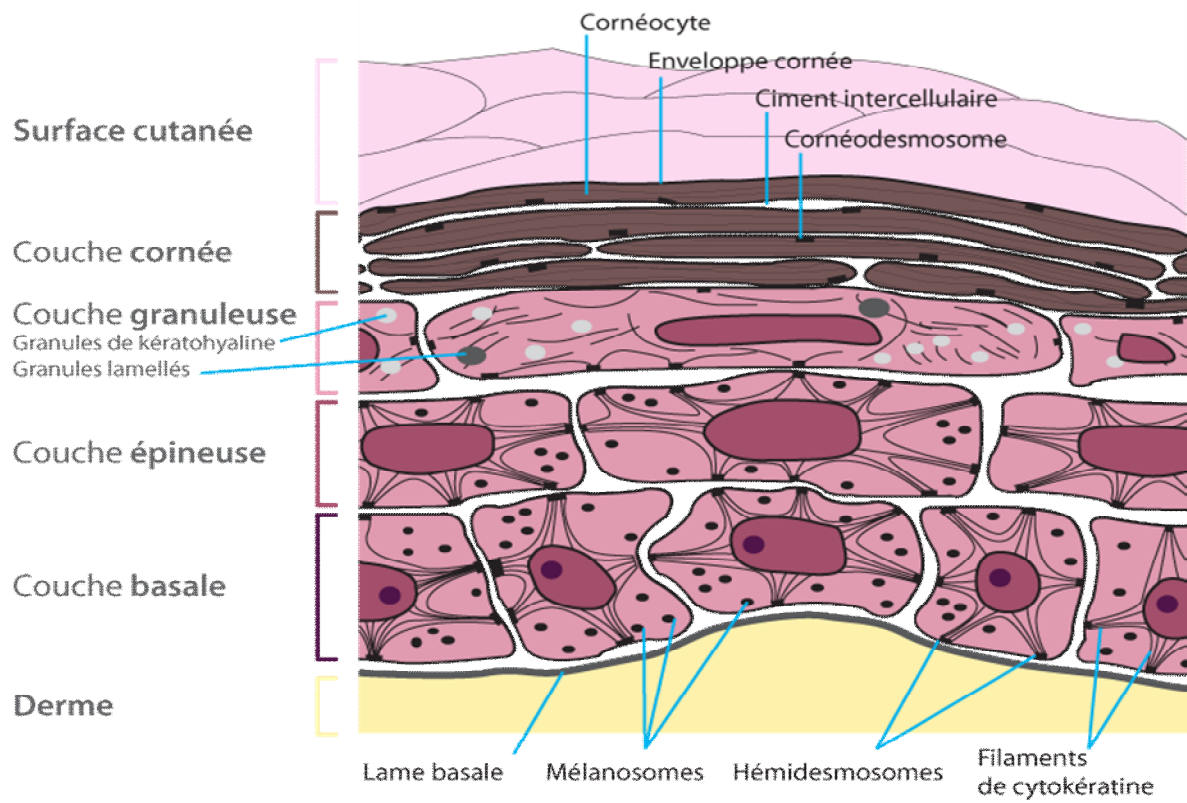


Figure 5 : Coupe schématique montrant les caractéristiques des kératinocytes

II.1.2 Le corps muqueux de Malpighi

C'est quantitativement la zone la plus importante de l'épiderme. Elle est constituée de plusieurs couches de cellules plus ou moins polyédriques qui s'aplatissent vers la partie la plus apicale. Les cellules comportent un gros noyau ainsi que de nombreux ribosomes qui assurent la synthèse de la kératine, protéine fibreuse et hydrophobe. On trouve également des tonofilaments, plus nombreux que dans la couche germinative et de multiples desmosomes qui lui donnent un aspect épineux.

On rencontre ici le dernier type de cellules non-épithéliales de l'épiderme : les cellules de Langerhans. Ces cellules dendritiques appartiennent au système de défense immunitaire de l'organisme. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes qui seraient capables de phagocyter certains éléments étrangers à l'organisme.

II.1.3 La couche granuleuse

Les cellules qui la composent sont des kératinocytes aplatis comportant un noyau peu visible et de nombreuses granulations cytoplasmiques dont certains sont constituées de grains de kératohyaline.

II.1.4 La couche cornée

Elle est constituée de cornéocytes, c'est-à-dire de kératinocytes complètement kératinisés, très aplatis, privés de noyau et d'organites cellulaires.

Cette couche, la plus superficielle, est plus ou moins épaisse selon sa localisation : le nombre de couches cellulaires est en effet plus important au niveau de la paume des mains que sur le visage, par exemple.

On distingue deux sous-couches :

- La couche compacte (Stratum compactum), formée de cellules étroitement liées grâce aux cornéosomes
- La couche desquamante (Stratum disjonctum), la plus externe, qui est le lieu de la desquamation.

II.2 Le derme

Le derme est un tissu conjonctif situé sous l'épiderme. Il comporte relativement peu de cellules. Les principales sont des fibroblastes qui synthétisent le collagène et l'élastine. Ce sont ces fibres qui confèrent au derme ses principales propriétés : résistance mécanique et élasticité. La matrice extracellulaire est composée, quant à elle, de protéoglycannes et de glycoprotéines de structure qui forment la substance fondamentale, très hydratée : elle constitue la réserve d'eau de la peau.

Les métabolites peuvent circuler à travers cette substance fondamentale. Le derme est ainsi le tissu nourricier de la peau. Il est richement vascularisé et innervé. C'est dans ce tissu que naissent les annexes cutanées.

On y distingue deux zones :

- Le derme papillaire
- Le derme réticulaire

Figure 5.3a Les deux régions du derme. La couche papillaire supérieure est composée de tissu conjonctif aréolaire, et la couche réticulaire, plus profonde, est composée de tissu conjonctif dense irrégulier.



(a) Photographie d'une coupe de peau prise au microscope optique montrant l'épaisseur du derme (50x)

© ERPI, tous droits réservés.

Figure 6 : Coupe histologique montrant les 2 couches du derme

II.2.1 Le derme papillaire

C'est la partie superficielle du derme. Elle est séparée de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique, dont la surface est ondulée car elle comporte des papilles dermiques s'enfonçant dans l'épiderme. A l'intérieur de ces papilles, on retrouve des anses capillaires : la partie ascendante de l'anse est constituée par une artériole tandis que la partie descendante est une veinule.

Le derme papillaire est très riche en fibres de collagène et d'élastine disposées perpendiculairement à l'épiderme. Il comporte également de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des terminaisons nerveuses.

II.2.2. Le derme réticulaire

C'est la zone la plus volumineuse du derme. Elle est en relation directe avec l'hypoderme.

Elle est constituée d'épais faisceaux de fibres de collagène qui s'entrecroisent horizontalement par rapport à la surface de la peau.

II.3. La jonction dermo-épidermique (JDE)

Il s'agit d'une membrane basale qui sépare le derme de l'épiderme.

On distingue deux types d'ancrages :

- Du côté de l'épiderme, de très nombreux hémidesmosomes assurent la jonction avec les kératinocytes.
- Du côté du derme, ce sont des fibres de collagène qui assurent la liaison avec les plaques d'ancrage.

La jonction dermo-épidermique assure ainsi l'adhésion de ces deux tissus. Elle a également un rôle de soutien et de filtration.

II.4 L'hypoderme

Les cellules quantitativement les plus importantes de l'hypoderme sont les adipocytes, cellules sphériques remplies de triglycérides.

Ce tissu constitue la plus grande réserve énergétique de l'organisme. Il a un rôle mécanique de protection contre les chocs et intervient dans l'isolation thermique.

Il est également un réservoir d'hormones stéroïdes.

II.5 Les annexes cutanées

Elles prennent naissance dans le derme ou la partie supérieure de l'hypoderme. Le terme d'annexes cutanées regroupe les glandes sudoripares, les glandes sébacées et les phanères (cheveux, poils et ongles).

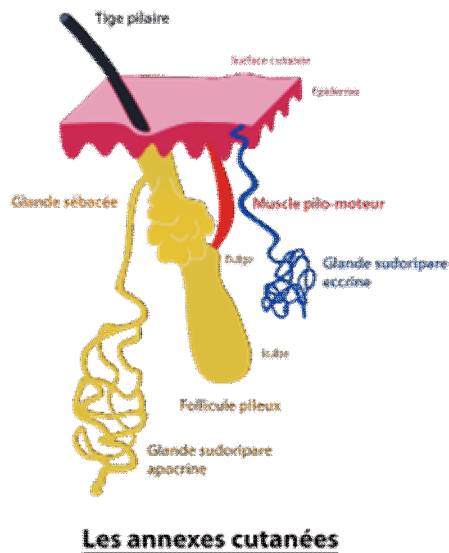


Figure7: schéma illustrant les différentes annexes cutanées

II.5.1 Les glandes sudoripares

On distingue deux types de glandes sudoripares : les glandes eccrines et les glandes apocrines.

Les glandes sudorales eccrines, d'une part, sont réparties sur tout le corps. Ce sont des glandes exocrines tubuleuses simples, dont la partie inférieure constituée par le peloton sudoral, est située dans le derme profond. Elles se poursuivent par un canal sécréteur, droit dans le derme puis hélicoïdal dans sa partie épidermique. Ce canal débouche à la surface de la peau par un pore qui laisse s'écouler une sueur limpide contenant 99% d'eau. Dans sa partie intradermique, la glande sudorale est entourée d'un réseau de fibres nerveuses, de fibres élastiques et de capillaires.

C'est ce type de glandes qui sécrètent la quasi-totalité de la sueur.

Les glandes sudorales apocrines sont, quant à elles, localisées dans des zones particulières, comme les aisselles. Elles sont toujours associées à un follicule pilo-sébacé. En réponse à un stimulus d'ordre émotionnel, elles sécrètent une sueur laiteuse, beaucoup plus visqueuse que la sueur eccrine.

II.5.2 Les glandes sébacées

Les glandes sébacées siègent sur tout le corps à l'exception des paumes et des plantes. Elles naissent dans le derme moyen et sont presque toujours associées à un follicule pileux. Il existe trois types de follicules pilo-sébacés :

- Le follicule barbu
- Le follicule velu
- Le follicule sébacé.

En fait, plus le poil a une taille importante, plus la glande annexée est petite.

La glande sébacée est dite de type holocrine. Le sébum qu'elle déverse dans le canal pileux contient des cellules sébacées matures éclatées, des triglycérides (57,5%), des cires, du squalène, du cholestérol libre et estérifié.

III. ASPECTS PHYSIOLOGIQUES

III.1 La vascularisation cutanée [4]

Le réseau vasculaire cutané est un réseau riche qui permet la thermorégulation, la régulation artérielle et la défense immunitaire.

La vascularisation dermique assure la nutrition, l'oxygénation et la détoxification de toute la peau. Elle régule également l'afflux des éléments inflammatoires. Il s'agit d'un système anastomotique qui comporte à la fois des anastomoses artériolaires, veineuses (au niveau des plexus) et artério-veineuses.

Le réseau artériel débute par des vaisseaux sous-cutanés, qui se développent parallèlement à la surface de la peau, et qui traversent l'hypoderme entre les lobes graisseux pour atteindre le plexus profond situé à la limite entre le derme et l'hypoderme. Des artères en candélabre, perpendiculaires à la surface cutanée, relient ce plexus profond au plexus superficiel ou plexus sous-papillaire. Ces artères en candélabre sont anastomosées au système veineux par l'intermédiaire des *glomi* de Masson. Le système artériel dermique envoie également des collatérales qui assurent la vascularisation des annexes cutanées. Le plexus sous-papillaire qui se développe parallèlement au plexus profond envoie des métartéριοles jusqu'au système papillaire, système d'anastomose artério-veineuse.

Le système veineux suit approximativement le même trajet en sens inverse.

Le système lymphatique a un trajet superposable aux deux autres. Au niveau de chaque papille, on trouve un capillaire lymphatique en doigt de gant.

L'épiderme ne contient pas de vaisseaux, il est nourri par diffusion passive à partir du derme. La couche cornée n'est, elle, pas nourrie.

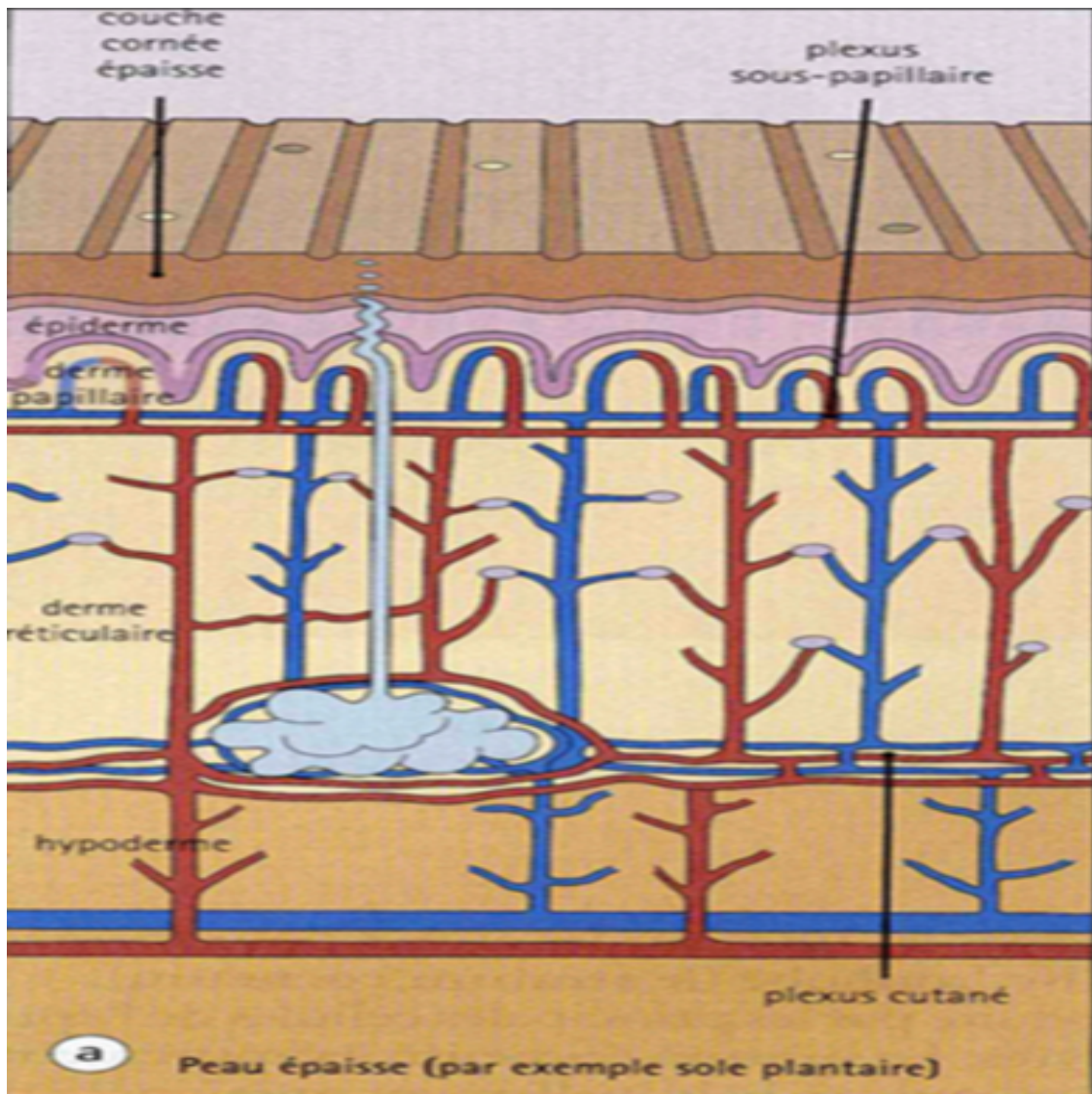


Figure 8: Coupe schématisant la vascularisation de la peau

III.2. L'innervation cutanée [4]

La peau est un organe sensitif. Elle peut transmettre un très grand nombre d'informations : des sensations tactiles, de douleur, de prurit, de température, de pression, de vibration.

On distingue un système sensitif et un système autonome.

Le système sensitif est constitué d'un réseau dermique et de récepteurs.

Le réseau dermique est formé de deux plexus qui se développent parallèlement à la surface cutanée : le plexus profond, situé à la limite entre le derme et l'hypoderme et le plexus superficiel, situé entre le derme papillaire et le derme réticulaire. De ces plexus s'échappe un réseau complexe de fibres nerveuses qui s'entrelacent. Ainsi une même zone de peau est innervée par plusieurs fibres nerveuses. Le réseau dermique comporte des fibres myélinisées et des fibres non-myélinisées.

Les récepteurs sont de deux types : les terminaisons nerveuses libres et les terminaisons nerveuses encapsulées.

Les terminaisons nerveuses libres ne sont pas mobiles. Elles sont fixées aux différents éléments de leur environnement par les cellules de Schwann. On trouve une ligne de ces terminaisons directement sous l'épiderme mais d'autres sont disposées dans tout le derme.

Les terminaisons encapsulées sont plus nombreuses dans les zones de grande sensibilité comme les doigts. On distingue :

- Les corpuscules de Meissner, ronds ou ovales, situés au niveau de la papille dermique, en particulier dans les zones de friction comme la plante des pieds

- Les corpuscules de Pacini, plus gros, rencontrés dans le derme profond et stimulés par les fortes pressions et les vibrations
- Les corpuscules de Krause, au niveau du derme papillaire, rencontrés dans les zones de transition entre la peau et les muqueuses et sont sensibles aux déformations
- Les corpuscules de Ruffini, surtout présents au niveau de la plante des pieds, sensibles aux vibrations et aux étirements.

Le système autonome qui appartient uniquement au système sympathique est formé de fibres cholinergiques et de fibres adrénérgiques. On le trouve au niveau des vaisseaux dermiques, des glandes sudoripares et des muscles arrecteurs du poil.

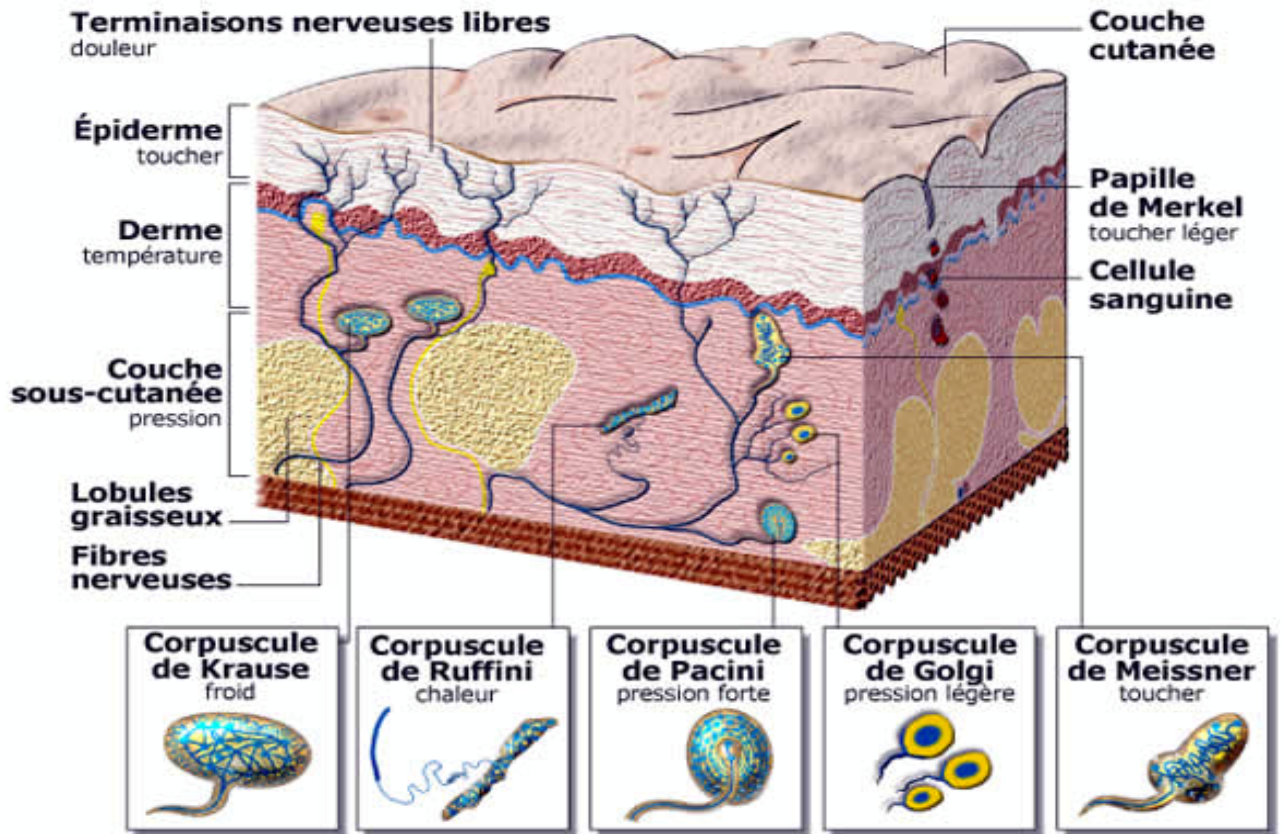


Figure 9 : Schéma des récepteurs de la peau



Les Antihistaminiques



I. L'HISTAMINE : [3]

Découverte d'abord dans l'ergot de seigle, qui contient d'autres poisons tels que les dérivés de l'acide lysergique (L.S.D.) utilisés aujourd'hui en thérapeutique humaine, elle a été synthétisée par A. Windaus et W. Vogt en 1907.

Le grand physiologiste anglais H. H. Dale a montré les puissants effets qu'elle exerce sur la microcirculation, les muscles lisses et les sécrétions digestives. Vers 1920, C. H. Best, H. H. Dale et leurs collaborateurs ont mis en évidence et localisé cette amine biogène dans les tissus animaux et humains, ce qui est en faveur de sa fonction physiologique réelle.

En 1927, le rôle de l'histamine dans les phénomènes allergiques est admis.

I.1 Structure et synthèse : [5]

L'histamine est une 2-(4-imidazolyl) éthylamine et a pour formule $C_5H_9N_3$. C'est une amine hydrophile vasoactive (d'où le nom). Elle provient de la décarboxylation de la L-histidine sous l'influence de la L-histidine décarboxylase, enzyme inductible, présente dans tous les tissus synthétisant de l'histamine.

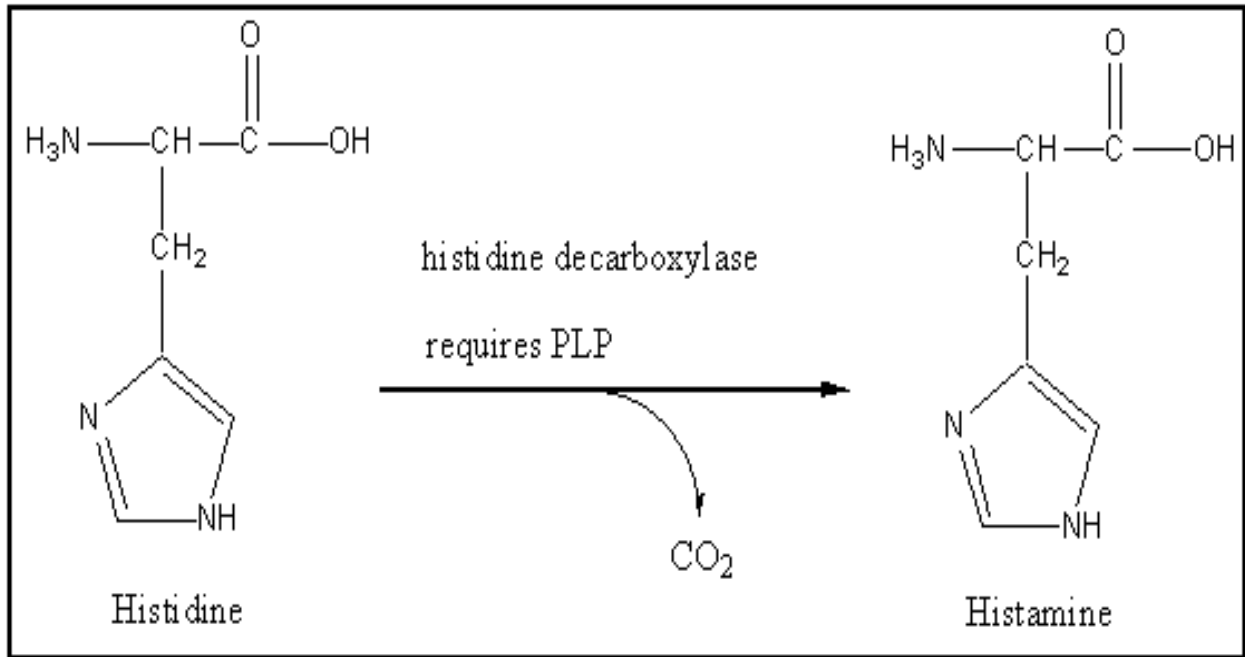


Figure 10 : schéma illustrant la voie de synthèse de l'histamine

I.2 Stockage et libération : [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.

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.

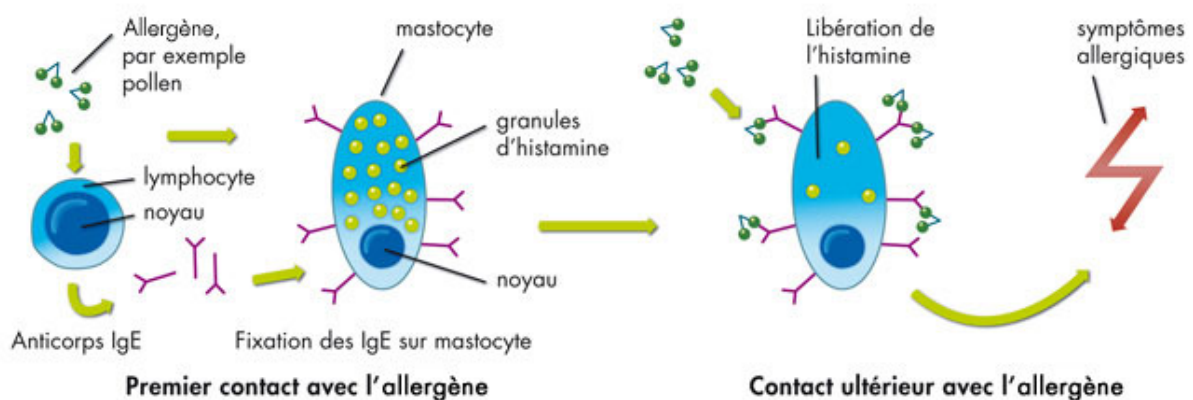


Figure 11: Schéma montrant le mécanisme de libération immunologique de l'histamine

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.

I.3 Catabolisme: [7]

L'histamine est inactivée dans l'organisme par trois processus enzymatiques. Le premier est une désamination oxydative sous l'effet d'une diamine-oxydase, l'histaminase. Le deuxième processus est une transméthylation sur la fonction amine secondaire sous l'influence d'une N-méthyl transférase. Le troisième processus est une acétylation de la fonction amine primaire qui survient dans l'intestin sous l'influence d'enzymes bactériennes.

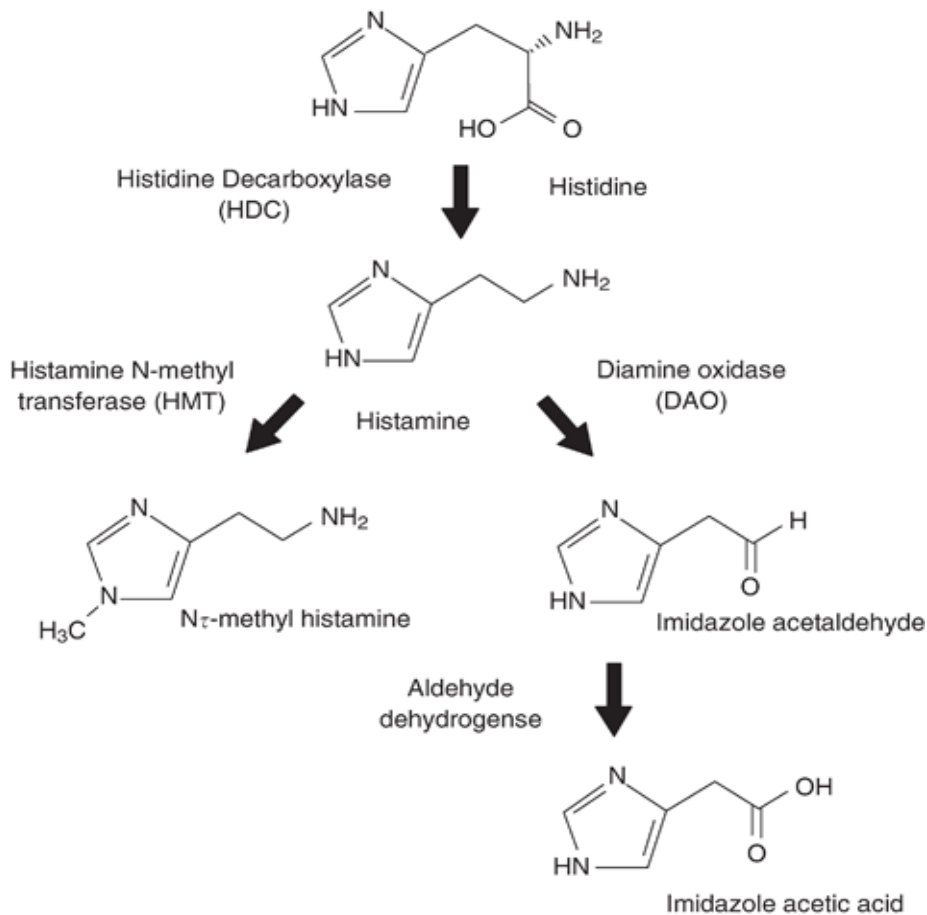


Figure 12: Schéma illustrant les processus de dégradation de l'histamine

I.4 Récepteurs de l'histamine: [8]

Ces récepteurs sont des glycoprotéines présentes dans les membranes cellulaires de différents organes.

Quatre types de récepteurs ont été identifiés et caractérisés par l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes.

Ils appartiennent à la famille des récepteurs de la rhodopsine, à sept passages transmembranaires et sont couplés à des protéines G (tableau).

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

Tableau1 : les différents récepteurs de l'histamine

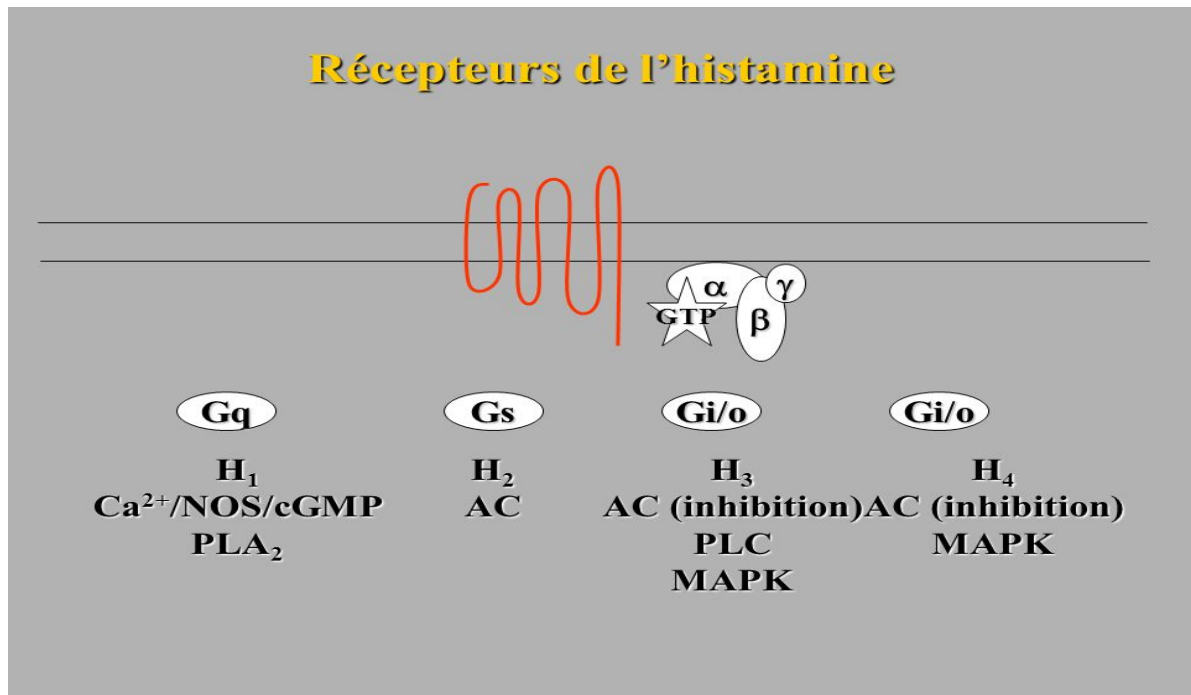


Figure 13 : Les récepteurs histaminergiques et leurs molécules de signalisation

I.4.1 Les récepteurs H1 :

Les récepteurs H1 sont impliqués dans les phénomènes allergiques (vasodilatation dépendante de l'endothélium, contraction des muscles lisses), et au niveau central dans le maintien de l'état de veille. La stimulation du récepteur H1 active la PLC et par conséquent la formation de DAG et IP3. L'IP3 se fixe à des récepteurs fixés sur le réticulum endoplasmique induisant la sortie du stock de Ca²⁺ dans la cellule. Ces ions entraînent la contraction des muscles lisses. D'où bronchoconstriction au niveau des bronches; augmentation du péristaltisme intestinal; contraction des corps caverneux, augmentation de la force de contraction du cœur. Les antagonistes ont des groupements fonctionnels « éthylène diamine ».

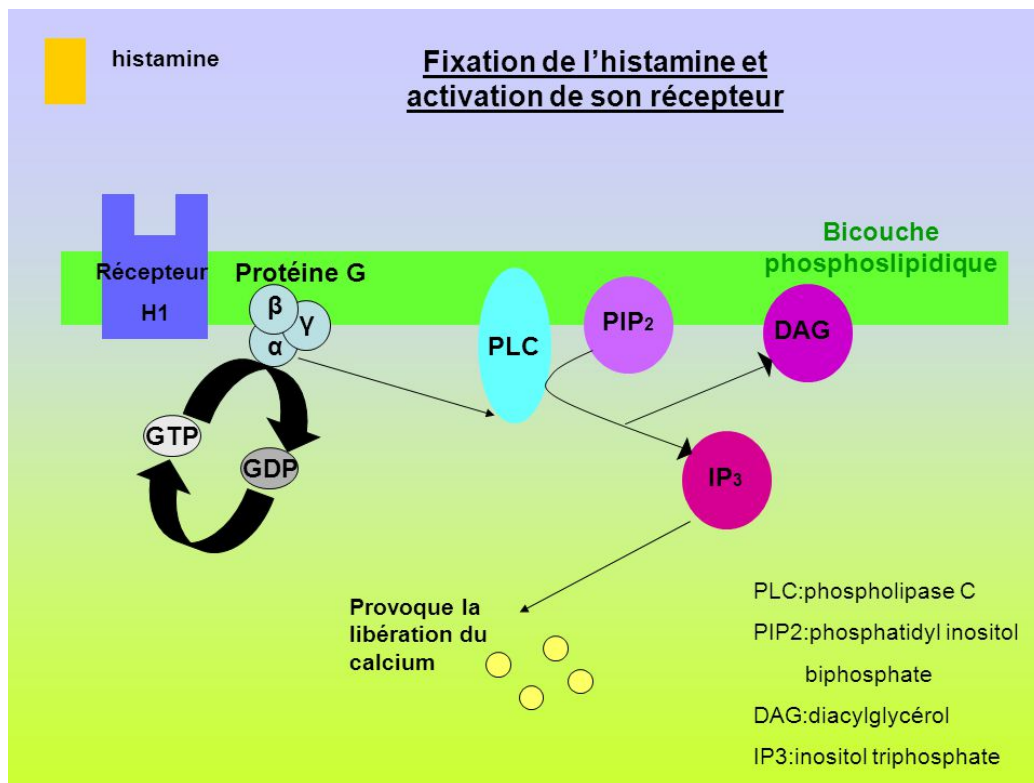


Figure 14 : Schéma montrant le mécanisme d'activation du récepteur H1 de l'histamine

I.4.2 Les récepteurs H2:

Ils sont localisés au niveau des muscles lisses des bronches et de l'intestin.

La libération d'histamine va provoquer leur relaxation. Au niveau gastrique, leur stimulation entraîne des sécrétions digestives acides. L'histamine stimule les récepteurs H2 provoquant une augmentation de l'AMPc et une phosphorylation des protéines Kinases qui activent la pompe H⁺/K⁺ ATPase: il y aura entrée de H⁺ et sortie de K⁺. Leurs antagonistes sont des molécules à fonction thio-urée, imidazolé.

I.4.3 Les récepteurs H3:

Ils sont présents au niveau central et périphérique avec une localisation présynaptique.

La découverte des récepteurs H3 est récente (Arrang et al, 1983): ce sont des autorécepteurs permettant la régulation de la synthèse et de la libération de l'histamine. Ils influent également dans la libération d'autres neuromédiateurs (Acétylcholine, Dopamine, GABA, Noradrénaline, Sérotonine). Leur agoniste est la méthyl-histamine.

I.4.4 Les récepteurs H4:

Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G. Ils sont localisés dans les cellules du système immunitaire (moelle osseuse, thymus, leucocytes), les tissus de l'intestin grêle et du colon, et les cellules nerveuses. Ils seraient impliqués dans la modulation des réponses immunitaire et inflammatoire, dans le développement et la prolifération des cellules tumorales.

I.5 Effets biologiques de l'histamine : [8]

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

I.5.1 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.
- **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.

I.5.2 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.

II. CLASSIFICATION DES ANTIHISTAMINIQUES

II.1 Inhibiteurs de synthèse de l'histamine:[9]

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

II.2 Inhibiteurs de la libération d'histamine : [9]

Les β -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®).

II.3 Inhibiteurs des possibilités d'action de l'histamine : [9]

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.

II.3.1 Les Antihistaminiques de synthèse (Anti-H1):

II.3.1.1 Généralités : [10]

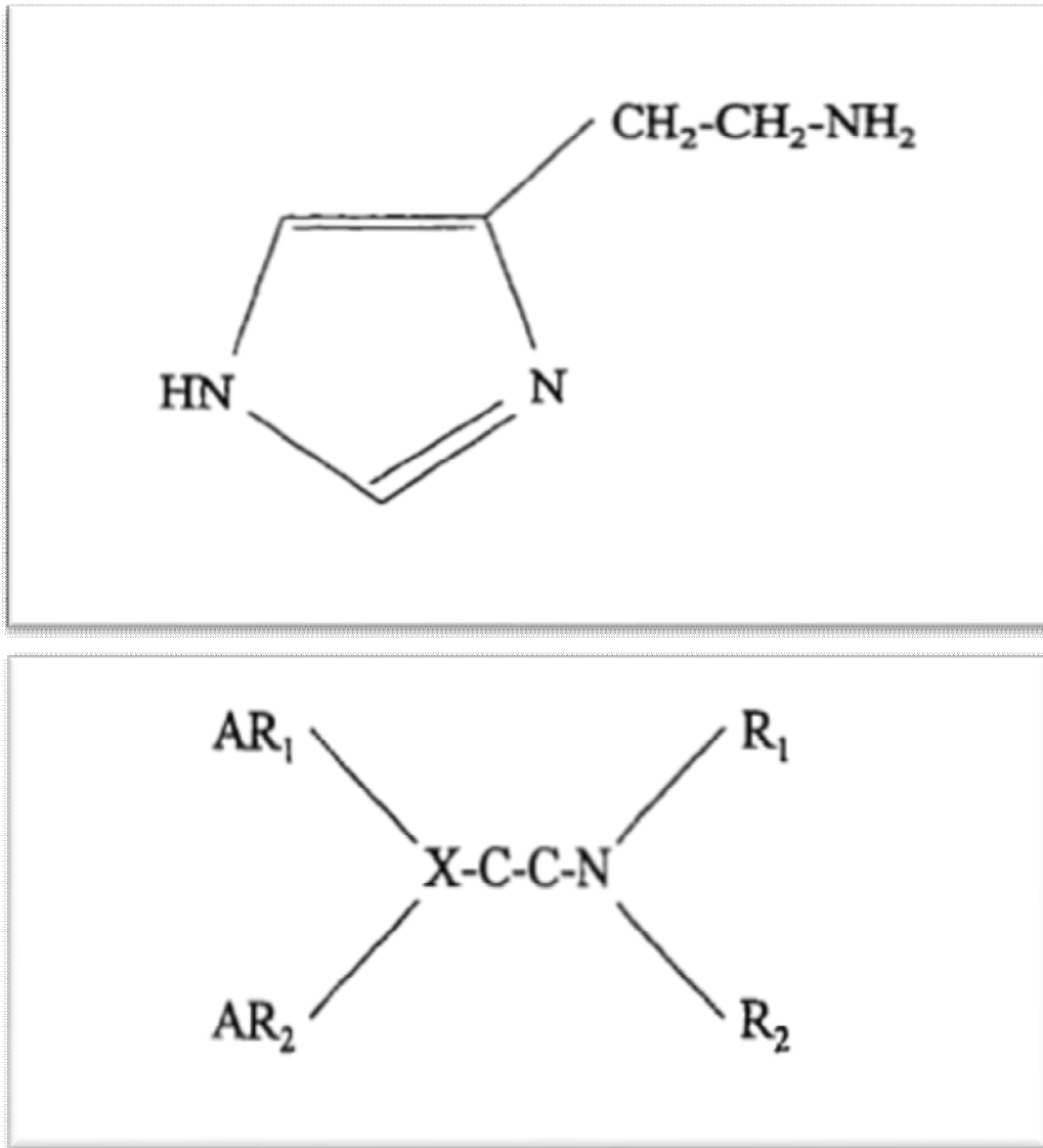
Les antagonistes H1 sont des antagonistes pharmacologiques de l'histamine. Ils sont utilisés pour le soulagement des patients aux prises avec des symptômes reliés aux allergies comme la rétinite et/ou les conjonctivites allergiques, les désordres dermatologiques comme la dermatite atopique et l'urticaire de même que pour l'asthme et l'anaphylaxie.

II.3.1.2 Structure chimique : [10]

Certains caractères structuraux se retrouvent à la fois chez l'histamine et les antihistaminiques tel que le groupement éthylamine (Figures 15, 16).

L'histamine consiste en un anneau hétérocyclique (imidazole) attaché directement au groupement éthylamine, une amine terminale non-substituée (amine primaire). Pour ce qui est des antihistaminiques H1, la chaîne latérale est attachée à un, ou plus souvent deux anneaux cycliques ou hétérocycliques qui peuvent être pyridine, pipéridine, pyrrolidine, pipérazine, phénothiazine ou même imidazole (AR1, AR2). Ces anneaux sont attachés via un azote, un carbone ou un oxygène au groupement éthylamine. À l'opposé de l'histamine, l'azote du groupement éthylamine est tertiaire avec deux substitués (R1 et R2).

Les antagonistes des récepteurs H1 sont caractérisés par trois propriétés importantes. Premièrement, la présence de multiples anneaux aromatiques ou hétérocycliques et de substitués alkyl, qui procurent des propriétés lipophiles aux antihistaminiques, contrairement à l'histamine et aux antagonistes H2 qui sont des composés hydrophiles. Deuxièmement, le caractère basique du groupement azote et troisièmement, la nature de l'atome X pour la liaison, qui est utilisée pour la classification des antihistaminiques en six groupes.



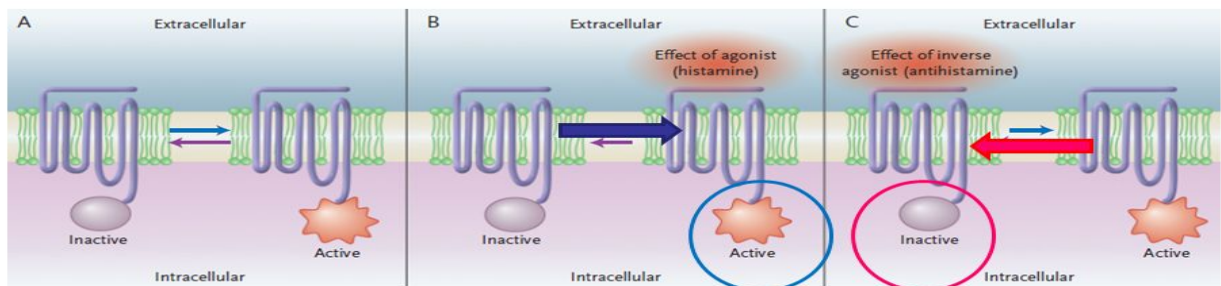
Figures 15, 16 : Comparaison structurale entre l'histamine (en haut) et la formule générale des antagonistes du récepteur histaminique H1 (en bas). D'après Simons 1996

II.3.1.3 Mécanisme d'action [11] [12]

Les anti-H1 sont des molécules capables de s'opposer aux effets résultant de la fixation de l'histamine sur les récepteurs H1. Ils ont longtemps été considérés comme des antagonistes des récepteurs H1, on sait depuis peu qu'ils sont en fait des agonistes inverses de ces récepteurs, c'est-à-dire des médicaments stabilisant la forme inactive du récepteur H1.

Le récepteur H1 existe en effet sous 2 formes en équilibre, une forme active et une forme inactive. Il a une activité spontanée en dehors de toute fixation d'un agoniste. La forme active, sur laquelle se fixe l'histamine, stimule l'hydrolyse des phospholipides membranaires par la phospholipase C, libérant de l'inositol triphosphate, activant à son tour la protéine kinase C, mobilisant le calcium intracellulaire et activant à son tour le facteur de transcription NFκB qui migre alors dans le noyau de la cellule cible pour induire la transcription des gènes de molécules pro-inflammatoires telles que les molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1, les cytokines IL6 et GM-CSF et la NO synthase inducible. Les anti-H1, en stabilisant la forme inactive du récepteur H1, favorisent cette forme dans l'équilibre forme active (cible de l'histamine) / forme inactive (cible des anti-H1).

Récepteurs H1 à l'histamine



- Récepteur H1 équilibre: **état activé/état inactivé**
- Les Anti H1 sont **des agonistes inverses** (et pas des antagonistes des récepteurs H1) généralement compétitifs

Figure 17 : mécanisme d'action des anti-H1 : « l'agonisme inverse »

Les anti-H1 sont des bases azotées possédant une chaîne latérale aliphatique, contenant un groupement éthylamine analogue à celui de l'histamine. C'est grâce à ces analogies avec l'histamine, que l'anti-H1 va se fixer au récepteur.

II.3.1.4 Effets des antihistaminiques H1 :

a. Effets sur la peau : [13] [14]

Au niveau de la peau, les antihistaminiques H1 inhibent la triade de Lewis (papule, érythème, prurit) induite par l'injection d'allergènes ou de chlorhydrate d'histamine. En pratique, il faut les arrêter avant la réalisation des prick-tests cutanés d'allergie, pendant une durée qui varie de quelques jours à deux mois: trois jours (Méquitazine), une semaine (cétirizine, loratadine), 15 jours (kétotifène), quatre à huit semaines (astémizole). L'inhibition de la réaction cutanée induite par l'histamine varie largement selon l'antihistaminique considéré.

Dans l'étude de Monroe et al [14], l'inhibition la plus forte est obtenue avec la kétirizine. Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre l'inhibition de la réaction cutanée induite par l'histamine et l'efficacité clinique des antihistaminiques.

b. Effets anti-inflammatoire et antiallergique : [15] [16]

La plupart des molécules possèdent en plus de leur activité anti-H1 d'autres propriétés antiallergiques (tableau 2). Ainsi la kétirizine, la loratadine, et la fexofénadine inhibent l'expression des molécules d'adhésion. La kétirizine, la levocétirizine, et la loratadine inhibent le recrutement des éosinophiles et la libération de médiateurs lipidiques. La kétirizine et la desloratadine inhibent les mécanismes sécrétoires au niveau des mastocytes et des basophiles et la libération de médiateurs intragranulaires.

**TABLEAU V. — Activités anti-allergiques des anti-H1
(quelques exemples).**

— Kétotifène, oxatomide inhibent la dégranulation mastocytaire [15]
— Kétotifène inhibe la captation de Ca par les mastocytes [15]
— Kétotifène inhibe la réaction cutanée au PAF [28]
— Kétotifène inhibe l'activité anti-adhérente du LTC ₄ [13]
— Diméthylpyridène n'inhibe pas l'activité anti-adhérente du LTC ₄ [13]
— Hydroxyzine inhibe la libération d'histamine
— Cétirizine inhibe la libération d'histamine et PGD ₂ [12] ; activités non décrites pour terf. et astémizole à ce moment
— Cétirizine inhibe la migration des éosinophiles [12]
— Loratidine inhibe partiellement le bronchospasme induit par le PAF [25]
— Loratidine n'inhibe pas le bronchospasme induit par LTC ₄ [25]
— Loratidine a une activité anticholinergique [10]
— Loratidine inhibe l'histaminolibération des cellules soumises à con. A ou ionophore [25]
— Terfénadine inhibe partiellement le bronchospasme induit par le PAF [24]
— Méquitazine inhibe la réaction cutanée à la protéine A, Idem pour la cétirizine

**Tableau 2 : les principales propriétés antiallergiques constatées
avec des anti-H1 reconnues après des tests**

c. Effets indésirables

➤ CENTRAUX : [15]

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.

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 [16].

➤ **CARDIAQUES : [15]**

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 : [15]**

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

➤ **ANTICHOLINERGIQUES: [15]**

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

➤ **EFFETS SECONDAIRES PLUS ANECDOTIQUES : [15]**

La survenue d'éruptions cutanées a été rapportée lors de l'utilisation de certains anti-H1. Chez l'enfant, il faut aussi penser des intolérances aux conservateurs (benzoates).

Ainsi la diphenhydramine peut entraîner des éruptions eczématiformes [17], la cétirizine et l'hydroxyzine peuvent entraîner des urticaires [18]. Ces mêmes molécules ainsi que la loratadine et la diphenhydramine ont également été incriminées dans la survenue d'érythèmes pigmentés fixes [19-20]. Les phénothiazines peuvent être à l'origine de photosensibilisations, prescription à éviter au moment des expositions solaires.

II.3.1.5 Principales indications : [21]

Les indications générales des antihistaminiques précisées par l'AMM, figurant aux dictionnaires Doroz et Vidal sont au nombre de quatre :

- traitement symptomatique des dermatoses allergiques (urticaires, formes bénignes des œdèmes de Quincke, réactions locales bénignes dues aux piqûres d'insectes) ;
- traitement symptomatique des rhinites et des rhino sinusites périodiques ou apériodiques 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.3.1.6 Contre-indications : [9] [22] [23]

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 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. [23]

▪ 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.

Tableau 2
Anti-H1 et enfance

Forme nourrisson	Tinset [®] sirop, Polaramine [®] sirop, Dimégan [®] sirop, Primalan [®] sirop
Pas avant 1 an	Théralène [®] sirop, Phénergan [®] sirop
À partir de 2 ans	Zyrtec [®] sirop, Clarityne [®] sirop, Aérius [®] sirop
Plus de 6 ans	Périactine [®] sirop, Quitadril [®] comprimé, Polaramine [®] comprimé, Théralène [®] comprimé, Aphilan [®] comprimé, Dimégan [®] sirop, Périactine [®] comprimé
À partir de 12 ans	Telfast [®] , Mizollen [®] , Kestin [®] , Aérius [®] , Dimégan [®] gélule

Tableau 3 : les Anti-H1 autorisés chez l'enfant en fonction de l'âge

▪ **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.

Tableau 1
Anti-H1 et grossesse

Chronologie	Spécialité
Avant le troisième mois	Polaramine [®]
Après le troisième mois	Zyrtec [®]
Pas pendant grossesse	Tinset [®] , Aphilan [®] , Dimégan [®]
Pas pendant le premier trimestre	Atarax [®]
Troisième trimestre avec surveillance de l'enfant à la naissance (effet anti-cholinergique)	Phénergan [®] , Théralène [®] , Primalan [®]

Tableau 4 : les anti-H1 autorisés chez la femme enceinte

II.3.1.7 Classification

On les classe souvent en deux générations en fonction de leur ancienneté et de leur propension à induire sédation ou cardiotoxicité. [24]

II.3.1.7.1 Les antihistaminiques de 1ère génération [25]

De 1942 à 1982, une quarantaine de composés ont été synthétisés. Ce sont les antihistaminiques de la première génération ou antihistaminiques classiques.

Bien que très efficaces en thérapeutique, ces produits entraînent fréquemment une sédation, due à un important passage à travers la barrière hémato-encéphalique, d'où leur nom d'antihistaminiques sédatifs.

À cause de leur faible spécificité au niveau des récepteurs H1 elles entraînent également des effets anticholinergiques, alpha-adrénergiques voire sérotoninergiques. Tous ces effets secondaires limitent des doses effectivement utilisables. Ces effets secondaires qui peuvent parfois être désagréables, sont souvent utilisés à d'autres fins thérapeutiques.

a. Structure et sous types [25]

Les antihistaminiques 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 :

Groupe 1 : Les *Éthylène diamines* incluent l'antazoline et la tripélenamine. Ces médicaments ont de faibles effets au niveau du système nerveux central (SNC), cependant, des effets secondaires gastro-intestinaux sont fréquents.

Groupe 2: Les *Éthanolamines* incluent la diphenhydramine, la bromodiphenhydramine, la clémastine et la doxylamine. Ces médicaments possèdent des effets secondaires anticholinergiques importants et souvent causent de la sédation et d'autres symptômes sur le SNC. L'incidence d'effets secondaires au niveau gastro-intestinal est cependant faible.

Groupe 3 : Les Alkylamines incluent la chlorphéniramine, la bromphéniramine, la dexchlorphéniramine, et la phéniramine. Ces médicaments causent moins d'effets secondaires au niveau du SNC que les membres des autres groupes. D'un autre côté, une stimulation du SNC peut subvenir. Avant l'arrivée de la nouvelle génération d'antihistaminiques, les alkylamines étaient considérés, par les scientifiques, comme ayant le meilleur profil sécurité/efficacité

Groupe 4 : *Les dérivés de la phénothiazine* incluent la prométhazine et la triméprazine. Des effets sédatifs et anticholinergiques sont très importants avec ces molécules. Ces médicaments sont utilisés en premier lieu comme antiémétiques.

Groupe 5 : *Les dérivés de la pipérazine* incluent la cyclizine, l'hydroxyzine et la méclizine. Ces médicaments provoquent des effets sédatifs et anticholinergiques de faibles à modérés.

Groupe 6 : *Les dérivés de la pipéridine* incluent la cyproheptadine et l'azatadine. Ces médicaments possèdent aussi des effets secondaires sédatifs et anticholinergiques.


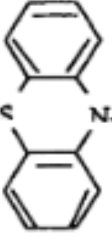
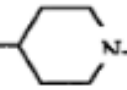
Classe chimique	Structure	Nom générique
<i>Éthanolamine</i>	-O-C-C-N <	Clémastine Diphénhydramine Dimenhydrinate Carbinoxamine Doxylamine
<i>Éthylènediamine</i>	>N-C-C-N<	Tripélenamine Mépyramine Pyrilamine Antazoline
<i>Alkylamine</i>	-C-C-C-N <	Chlorphéniramine Bromphéniramine Triprolidine Acrivastine*
<i>Pipérazine</i>		Hydroxyzine Cyclizine Meclizine Buclizine Cinnarizine Cétirizine*
<i>Phénothiazine</i>		Prométhazine Oxoméazine Parathiazine
<i>Pipéridine</i>		Aztémizole* Cyproheptadine Kétotifen* Loratadine* Terfénadine*

Tableau 5 : Classification des antihistaminiques H1 selon la classe chimique

b. Pharmacocinétique [10]

Après administration par voie orale, les antihistaminiques sont généralement absorbés rapidement, La concentration plasmatique maximale est atteinte à l'intérieur de 2 à 3 heures et un soulagement des symptômes est généralement observé à l'intérieur de 30 minutes. Un large volume de distribution, une faible clairance et un métabolisme important, principalement par hydroxylation au niveau des cytochromes P450 hépatiques, caractérisent les antihistaminiques. Ceci doit être pris en compte lors de leur prescription chez des sujets recevant de façon concomitante d'autres traitements 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. La plupart des métabolites retrouvés dans l'urine à l'intérieur de 24 heures suivant la dose, sont des métabolites inactifs.

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 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.

c. Pharmacodynamie : [10]

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.

d. Principales molécules : [25] [28]

Après la commercialisation de la première molécule en 1942 [28], la phénbenzamine (Antergan), plus de 40 autres molécules antihistaminiques dites de « première génération » ont suivi :

On distingue la diphenhydramine (Bénadryl®), le dimenhydrinate (Dramamine® et autres), la carbinoxamine (Carbic-D® et autres), la chlorphéniramine (Chlor-trimeton®), la bromphéniramine (Dimetapp® et autres), l'hydroxyzine (Atarax® et Vistaril®), la cyclizine (Marezine®), la clémastine (Tavist®), la tripélenamine (PBZ®), la prométhazine (Phénergan®).

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 diamines	Antazoline Pyrilamine Tripelenamine

Tableau 6: Liste non exhaustive des antihistaminiques de première génération

III.3.1.7.2 Les antihistaminiques de 2ème génération [25]

Dans le début des années 1980, de nouvelles molécules ont fait leur apparition. Grâce à leur nouveau profil pharmacologique (ne traversant pas, ou peu, la barrière hémato-encéphalique ; meilleure affinité pour les récepteurs H1) qui améliorait leur tolérance, les molécules antihistaminiques dites « de deuxième génération » ont progressivement remplacé les anciennes pour devenir une des classes médicamenteuses les plus prescrites dans les pays occidentaux.

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

a. Structure chimique : [10] [25]

Les antihistaminiques de la nouvelle génération furent développés au cours des 15 dernières années. La structure de ces nouveaux agents se différencie des anti-H1 classiques par la présence d'une chaîne aliphatique d'acide carboxylique capable de former des liaisons hydrogène, comme c'est le cas de la cétirizine (Zyrtec®), ce qui peut expliquer l'absence de la sédation lorsque ces antihistaminiques sont administrés à des doses recommandées.

La terfénadine (Seldane®), l'astémizole (Hismanal®) et la loratadine (Claritin®) sont les prototypes de la seconde génération d'antihistaminiques.

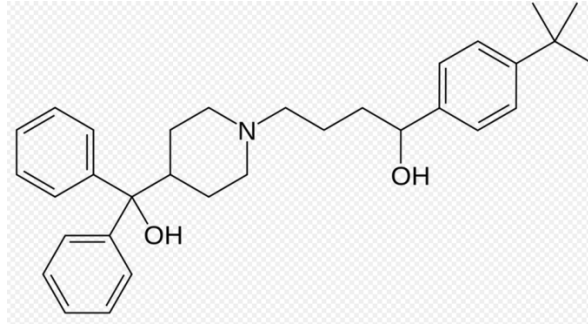


Figure 18 : Structure chimique de la Terfénadine : 1ère molécule de nouvelle génération

Plusieurs propriétés peuvent distinguer les antihistaminiques classiques et ceux de la nouvelle génération. Deux de ces propriétés sont importantes comme la cinétique de leur liaison et de leur dissociation aux récepteurs H1, de même que l'absence d'effet sédatif et anticholinergique.

b. Pharmacocinétique [10] [26] [27]

Après administration orale, l'absorption est en général rapide, en une à trois heures pour les molécules de dernière génération [26]. La demi-vie, également variable, entre quelques minutes (ébastine) et 20 heures (astémizole), 8,5 heures (terfénadine), 7-10 heures (cétirizine), 12-15 heures (loratadine) [26] ; toutefois celle de la loratadine est << biphasique >> avec des pics/l 1 heure et 15 heures. Ainsi, ces différents médicaments se prêtent à une prise unique.

L'action est rapide pour tous les antihistaminiques de dernière génération (en particulier cétirizine, loratadine, fexofénadine), sauf pour l'astémizole où plusieurs jours sont nécessaires pour obtenir un effet clinique optimal.

Certaines molécules ont des métabolites actifs : desméthylastémizole (pour l'astémizole), fexofénadine (pour la terfénadine), descarboxyéthoxyloratadine (pour la loratadine), carbatine (pour l'ébastine) [27].

Le métabolisme des antihistaminiques de dernière génération dépend du cytochrome 3A4, un isoenzyme appartenant à la superfamille du cytochrome P-450 présent dans le foie (30 %) et les intestins (70 %) (26, 27).

c. Pharmacodynamie [10]

À l'opposé des antihistaminiques classiques, les antihistaminiques de la seconde génération ne sont pas des inhibiteurs compétitifs. Ces agents se lient et se libèrent des récepteurs d'une manière non-compétitive et lente. En présence de grandes concentrations d'histamine, les antihistaminiques de la seconde génération ne sont pas déplacés des récepteurs.

Les nouvelles molécules antihistaminiques sont moins lipophiles que leurs prédécesseurs, de poids moléculaire plus élevé et en circulation, sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Elles sont incapables de traverser la BHE, d'occuper les récepteurs H1 centraux et d'engendrer un effet sédatif.

De plus, ces molécules sont préférentiellement liées au système nerveux périphérique.

d. Principales molécules : [25]

Les premières molécules commercialisées sont la terfénadine et l'astémizole en 1981. Peu après leur introduction, plusieurs cas d'allongement de l'espace QT, d'arythmies telles que des torsades de pointe (forme particulière de tachycardie ventriculaire) ont été rapportés. La cardiotoxicité de ces molécules et leur retrait du marché en 1999 ont favorisé le développement de nouvelles molécules moins sédatives et à priori moins cardiotoxiques: la cétirizine, la desloratadine, l'ébastine, la fexofénadine, la levocétirizine, la loratadine et la mizolastine avec comme objectif d'éviter aussi bien les effets indésirables typiques des antihistaminiques de première génération et en particulier la sédation, que les effets cardiaques des antihistaminiques de deuxième génération. Ces molécules diffèrent entre elles par plusieurs critères : la réversibilité de leur fixation au récepteur H1, leur distribution tissulaire, l'apparition ou non de métabolites actifs lors de leur métabolisme. Ces critères influent sur leur efficacité mais également sur leur tolérance. Elles sont parfois appelées antihistaminiques de troisième génération.

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 7: Liste non exhaustive des antihistaminiques de deuxième génération

II.3.2 Antihistaminiques Anti-H2 [23]

Les anti-H2 sont des antagonistes compétitifs (réversibles), sélectifs des récepteurs H2. Ces drogues ont peu d'effets dans d'autres tissus que la paroi gastrique. Ils ont un rôle anti-sécrétoire au niveau des cellules gastriques.

Leur rôle sur la libération d'histamine est apprécié de manière variable selon les auteurs et les cellules considérées.

Ils sont au nombre de quatre : cimétidine /Tagamet®, ranitidine (Azantac®, Raniplex®), famotidine (Pepcidac, Pepdine®), nizatidine (Nixaxid®). Pour la cimétidine, les effets secondaires sont rares, en partie liés au métabolisme hépatique (blocage enzymatique) qui interfère avec le métabolisme d'autres médicaments : anticoagulants oraux, benzodiazépine, bétabloquants, lidocaïne parentérale, moclobémide, nifédipine, tacrine, théophylline, cyclosporine, et carmutine. La ranitidine est éliminée par le rein, elle gêne l'absorption de l'itraconazole et du kétoconazole en augmentant le pH gastrique. Famotidine et nizatidine n'ont pas été évaluées dans l'urticaire.



*Indications Majeures
En Dermatologie
Pédiatrique*



I. L'URTICAIRE

I.1 Physiopathologie [29]

La cellule clé de l'urticaire est le mastocyte ; son rôle physiologique est d'établir une première ligne de défense sous-épithéliale contre les microorganismes pathogènes et les parasite pénétrant par cette voie. L'activation des mastocytes cutanés a schématiquement trois conséquences: la dégranulation brutale avec relargage de médiateurs préformés dont l'histamine, la synthèse secondaire de leucotriènes et de prostaglandines et enfin la synthèse de cytokines et de chimiokines responsables de la phase tardive clinique. L'ensemble de ces mécanismes active rapidement les vaisseaux, sans traduction clinique dans la majorité des cas, avec un effet bénéfique pour l'individu dans l'organisation des défenses locales contre les pathogènes.

Dans l'urticaire, l'activation vasculaire est excessive et est à l'origine d'une vasodilatation (érythème) et d'un œdème (papule) cliniquement visibles. Les mécanismes d'activation des mastocytes sont schématiquement séparés en deux types : immunologiques et non immunologiques.

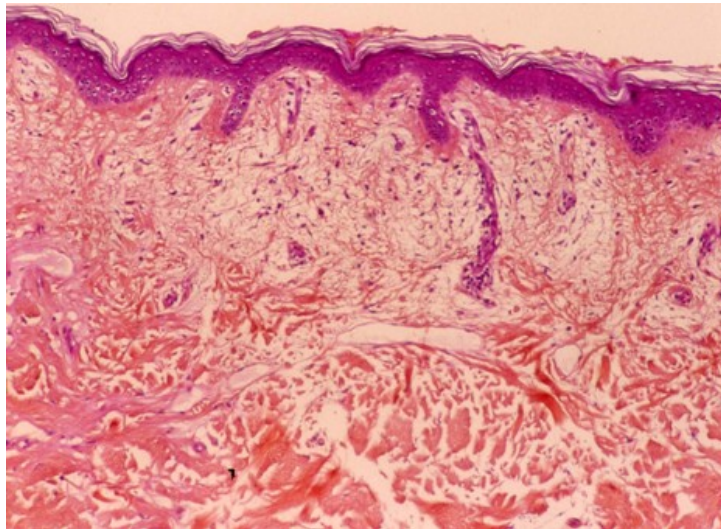


Figure 19 : Biopsie d'une lésion urticarienne montrant l'œdème dermique

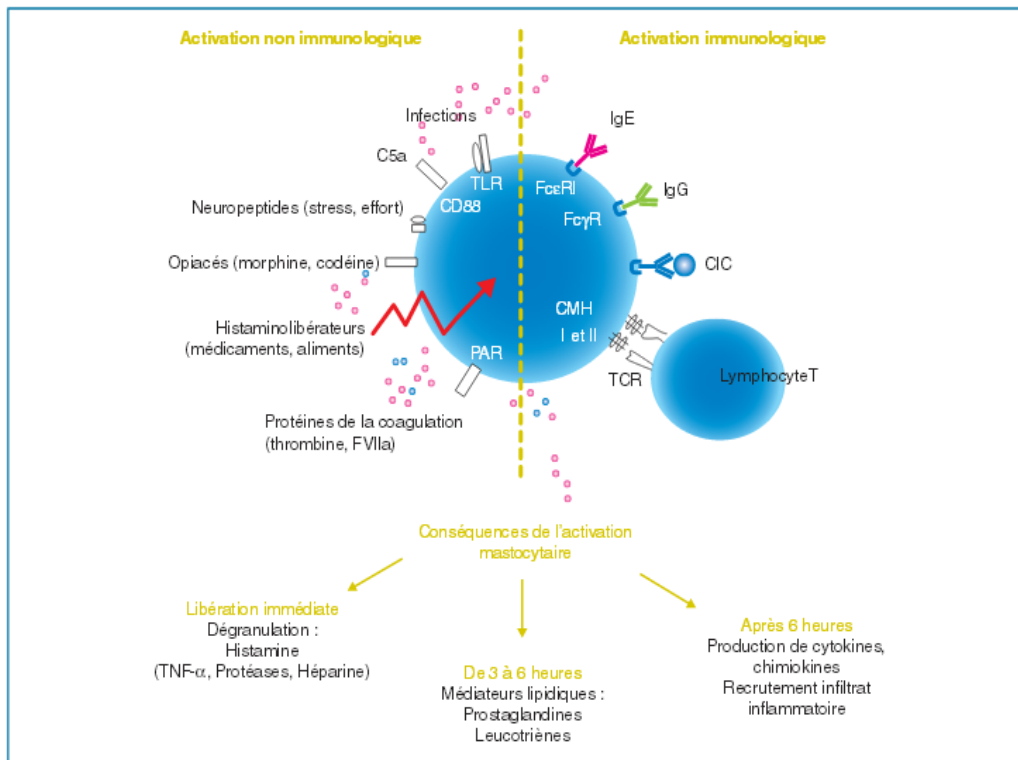


Figure 20 : schéma illustrant les mécanismes d'activation mastocytaire au cours de l'urticaire

I.1.1 Mécanismes d'activation du mastocyte

I.1.1.1 Voie d'activation immunologique

Les urticaires immunologiques peuvent être définies comme étant la conséquence de l'activation impliquant des effecteurs de l'immunité adaptative : les anticorps ou les lymphocytes T (LT). Ainsi une urticaire peut être une manifestation d'hypersensibilité (HS) allergique de type I, médiée par les IgE, de type II (IgG), de type III (complexes immuns circulants) ou de type IV (LT CD4 ou CD8).

L'activation des mastocytes due aux IgE est connue depuis longtemps. Sur un plan expérimental, cela correspond à la lésion d'urticaire induite par les prick-tests aux pneumallergènes chez les patients atopiques. Ces réactions sont la conséquence de deux phases successives [30]:

- ✓ Une phase cliniquement muette de sensibilisation. Cette phase conduit à la production d'IgE spécifiques et leur fixation aux récepteurs de forte affinité des IgE (FcεRI) à la surface des mastocytes. Les IgE ont une demi-vie de quelques jours dans le sérum et de plusieurs mois en surface des mastocytes. Cela est la conséquence de la très forte affinité du FcεRI pour l'anticorps d'où un « captage » extrêmement efficace des IgE circulantes par les mastocytes tissulaires au fur et à mesure de leur production ;
- ✓ Une phase d'expression clinique de cette sensibilisation (Fig. 21).

Lors d'un nouveau contact entre le patient sensibilisé et l'allergène, ce dernier interagit avec plusieurs IgE fixées sur la membrane du mastocyte, induisant le pontage et l'agrégation des récepteurs, avec pour conséquence l'activation des voies de signalisation intracellulaire impliquant des protéines tyrosine kinase de la famille Src, syk et lyn.

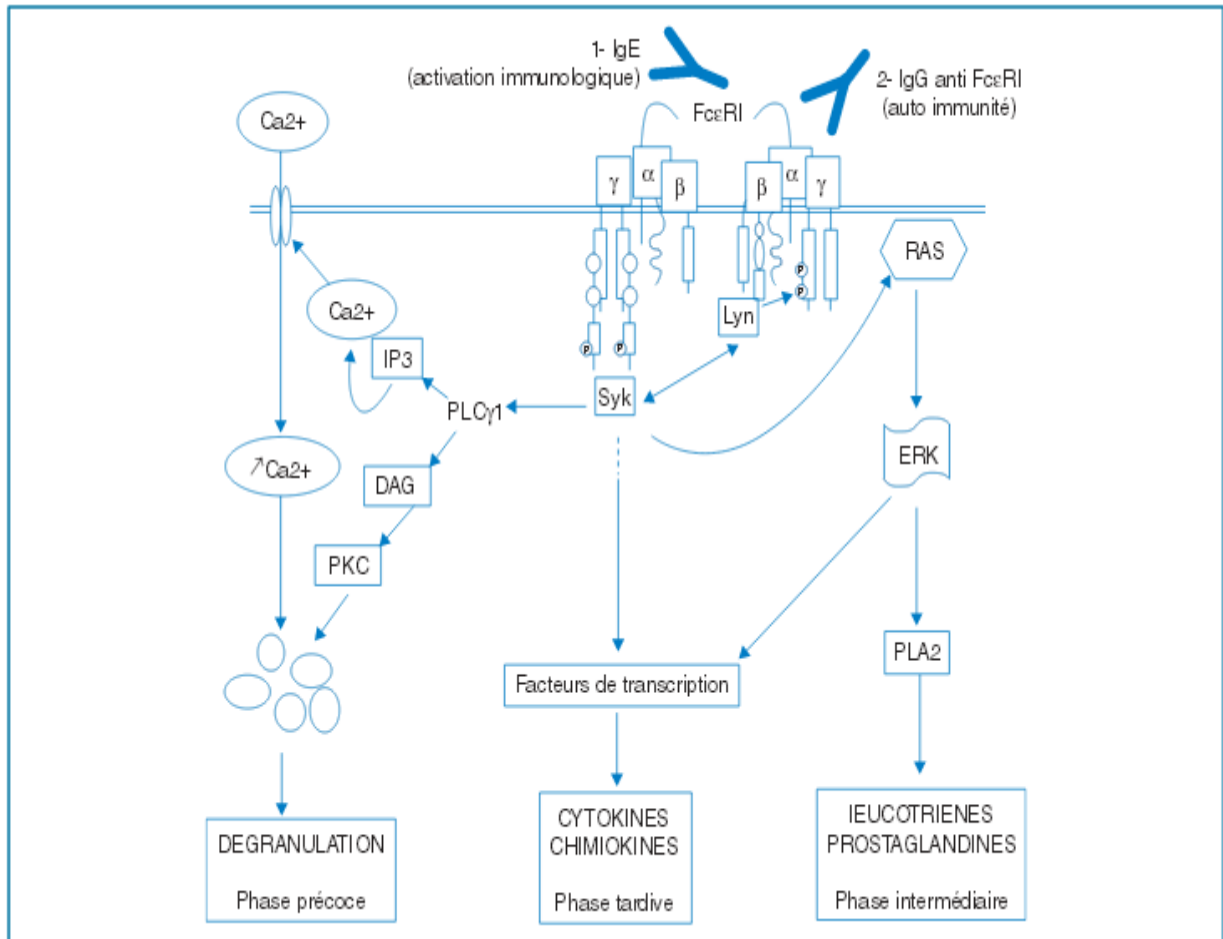


Figure 21: Voies d'activation du mastocyte via le FcεRI d'après Hennino et al [30]

Le FcεRI est un complexe moléculaire constitué de quatre sous-unités : une chaîne α qui lie les IgE, une chaîne β et un dimère de chaînes α. La signalisation intracellulaire s'effectue par l'intermédiaire des chaînes α et β.

Leur portion intracytoplasmique comporte des résidus tyrosine et leucine représentant un motif immune recognition receptor tyrosine activation motif (ITAM), associé à lyn. Ces enzymes permettent la phosphorylation du motif ITAM entraînant la phosphorylation secondaire de la phospholipase α 1 (PLCα 1) grâce au recrutement de syk. L'activation de la PLCα 1 est à l'origine de l'apparition de messagers constitués de l'inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP3) et du diacylglycérol (DAG) responsables respectivement de la mobilisation intracellulaire de Ca²⁺ et de l'activation de la phosphokinase C (PKC).

I.1.1.2 Voie d'activation non spécifique d'antigène (non immunologique)

Ces urticaires ne mettent pas en jeu les effecteurs de l'immunité adaptative, mais résultent de la stimulation de récepteurs de l'immunité innée ou « récepteurs de danger ». Le mastocyte possède en effet de nombreux récepteurs membranaires capables d'induire l'activation mastocytaire :

- ✓ Récepteurs pour certains neuromédiateurs et neuropeptides, ce qui pourrait expliquer les poussées d'urticaire en période de stress chez les patients porteurs d'une urticaire chronique
- ✓ Récepteurs pour les composés du complément, dont les anaphylatoxines C3a et C5a
- ✓ Toll-like récepteurs (TLR) capables de lier des micro-organismes,

- ✓ Récepteurs de cytokines et de chimiokines
- ✓ Récepteurs stimulés par le froid ou la chaleur
- ✓ Récemment, il a été montré que les récepteurs protéinase activated receptors (PAR), exprimés par le mastocyte, sont activés par la thrombine et le facteur VIIa, indiquant un rôle possible de la voie extrinsèque de la coagulation dans le développement de l'urticaire [31] [32] corrélée pour les formes les plus sévères à une augmentation des D-dimères[33].

En clinique, la majorité des urticaires médicamenteuses ou alimentaires (fraises, crustacés) sont des réactions non immunologiques, par effet pharmacologique ou toxique direct du médicament ou de l'aliment sur les mastocytes.

Enfin, les multiples molécules de signalisation intracellulaire peuvent être la cible directe de plusieurs substances chimiques ou protéines qui, en se liant, sont également capables d'induire une activation mastocytaire.

I.2 Présentation clinique [34]

On oppose schématiquement les formes superficielles et profondes :

▪ Urticaire superficielle

Elle se manifeste par une éruption papuleuse (œdémateuse) érythémateuse, prurigineuse, classiquement migratrice, transitoire, disparaissant sans laisser de traces.(figure 22).

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



Figure 22: exemples d'urticaire typique avec lésions annulaires centrifuges parfois polycycliques ou œdèmes associés des extrémités

▪ L'angioœdème

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

Arbitrairement, il a été décidé que la limite d'évolution d'une urticaire aiguë est de 6 semaines. Au-delà de ces 6 semaines, en cas de poursuite des poussées, on parlera d'urticaire chronique.



Figure 23: l'angioœdème au cours de l'urticaire chez l'enfant

▪ **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 ou l'urticaire revêt un caractère inhabituellement fixe, et s'accompagne d'importantes arthralgies et de fièvre.



Figures 24 : pseudo-maladie sérique chez un nourrisson induite par des médicaments

I.3 Classification [35]

La classification la plus consensuelle des urticaires est celle mise au point et publiée récemment par différentes sociétés savantes européennes et internationales (EAACI, GA2LEN, EDF, WAP).

Certaines entités présentent des caractéristiques communes avec les urticaires mais sont considérées davantage comme des entités distinctes que comme des formes cliniques. Il s'agit de l'urticaire familiale au froid, des vascularites urticariennes, des angioœdèmes bradykiniques et des mastocytoses cutanées à type d'urticaires pigmentaires.

Type	Sous-type	Définition
Urticaire spontanées	Urticaire spontanée aiguë	Papules spontanées et/ou angioedème < 6 semaines
	Urticaire spontanée chronique	Papules spontanées et/ou angioedème > 6 semaines
Urticaire physique	Urticaire de contact au froid	Déclenchée par vent/objets/ 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 UV et/ou lumière visible
	Urticaire factice/dermographisme	Déclenchée par des frottements (apparition rapide après 1 à 5 min)
	Urticaire vibratoire/angioedème	Déclenchée par des forces vibratoires
Autre forme d'urticaire	Urticaire aquagénique	Déclenchée par le contact avec l'eau
	Urticaire cholinergique	Déclenchée par une augmentation de la température corporelle (effort physiques, nourriture épicée)
	Urticaire de contact	Déclenchée par le contact avec substances urticantes
	Urticaire/anaphylaxie induit par l'effort	Déclenchée lors l'effort physique

Tableau 8: Classification des urticaires, établie par la coopération de L'EAACI (European Academy of allergy and clinical immunology), de GA2LEN (Global allergy and asthma European NETWORK), de l'EDF (European Dermatology Forum) et du WAO (World allergy organization). [35]

I.4 Etiologies [34]

Il apparait possible de suspecter voire de confirmer la cause d'une urticaire aigue dans près de 40% des cas (en fait 30 à 90% selon les séries), et dans moins d'un tiers des cas dans les formes chroniques. Les principales causes reconnues d'urticaires de l'enfant sont listées dans le tableau et détaillées ci-dessous.

Infection virales communes	Virus influenza, adénovirus, entérovirus, EBV. Plus rarement virus des hépatites dont l'hépatite B
Médicaments	Principalement le groupe des beta-lactamines, autres antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène), paracétamol. Produits libérateurs d'histamine : codéine, produits de contrastes de radiologie
Aliments	Protéines de lait de vache (prédominant avant 6 mois), œuf, arachide et fruits à coque, poissons et crustacés, fruits exotiques, additifs alimentaires
Piqûres d'insectes	Principalement hyménoptères
Parasites	Presque exclusivement dans les zones d'endémie
Causes physiques	Urticaire au froid, urticaire cholinergique, dermographisme
Formes idiopathiques	

Tableau9 : Principales causes d'urticaire aigue chez l'enfant, d'après Léaute-labrière

Les causes d'urticaires aigues de l'enfant diffèrent sensiblement de celles rencontrées chez l'adulte. Chez le nourrisson, les allergies alimentaires sont prédominantes, en particulier l'allergie IgE médiée aux protéines de lait de vache. Chez l'enfant, les infections virales et les causes médicamenteuses (majoritairement par histamino-libération non spécifique) sont les plus fréquentes. Il est classique de dire que la première cause est virale, la seconde médicamenteuse, la troisième associe virus et médicament (phénomène d'histamino-libération non spécifique ou <<fausse allergie>>).



Figure 25 : Urticaire aigue chez un nouveau-né de 21 jours apparue quelques heures après une première prise de lait maternisé : allergie au lait confirmée

L'urticaire chronique n'est pas une maladie allergique mais plutôt une maladie inflammatoire qui est essentiellement liée à des médicaments ou des infections.

Certaines maladies sont parfois à l'origine de crises d'urticaire. Il en est ainsi de certaines maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé, les hyperthyroïdies ou la maladie de Still, ou de certaines néoplasies comme les cancers du sang ou les tumeurs solides.

La recherche de l'étiologie de l'urticaire chronique de l'enfant reste décevante. Au cours des urticaires aiguës des causes virales médicamenteuses [36] [37] et alimentaires peuvent être retrouvées.

I.5 Traitement

I.5.1 Traitement symptomatique

I.5.2 Les antihistaminiques

a. Antihistaminiques H1 [38] [39]

Ils sont toujours utilisés en première intention.

Les molécules de première génération dexchlorphéniramine (Polaramine®), hydroxyzine (Atarax®), méquitazine (Primalan®) sont également anticholinergiques et sédatives.

La méquitazine ne doit pas être associée aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Les indications sont les urticaires avec composante anxigène. Ils sont prescrits en seconde intention en association aux anti-H1 de seconde génération.

Les molécules de deuxième génération sont peu ou pas sédatives et généralement prescrites en première intention: Bilastine (Inorial®), desloratadine (Aerius®), lévocétirizine (Xyzal®), cétirizine (Virlix®, Zyrtec®), ébastine (Kestin®), fexofénadine (Telfast®), loratadine (Clarytine®), mizolastine (Mizolen®), oxatomide (Tinset®).

Les associations d'anti-H1 sont possibles, en prenant soin d'éviter l'association de molécules pouvant agir sur la cellule myocardique.

La cétirizine et la fexofénadine n'agissent pas sur le myocarde.

Encadré 171.5 Antihistaminiques utilisés pour l'urticaire
<ul style="list-style-type: none">■ Cétirizine, 10 mg 1 fois par jour■ Chlorphéniramine, 4 mg toutes les 4-6 h■ Cyproheptadine, 2-4 mg toutes les 6-8 h■ Desloratadine, 5 mg 1 fois par jour■ Diphenhydramine, 25-50 mg toutes les 6 h■ Doxépine, 10-25 mg toutes les 12-24 h■ Fexofénadine, 120-180 mg par jour■ Hydroxyzine, 25-50 mg toutes les 6 h■ Loratadine, 10 mg 1 fois par jour

Tableau 10: Les antihistaminiques H1 utilisés dans le traitement de l'urticaire

b. Antihistaminiques H2

Seuls ils n'ont pas d'effet, mais ils peuvent éventuellement être prescrits en association avec les anti-H1 dans les urticaires chroniques rebelles.

I.5.1.2 Médicaments bloquants la dégranulation des mastocytes [40]

Leur efficacité dans le de l'urticaire est globalement moindre que celle des anti-H1. Ils ne sont utilisés qu'en seconde intention:

- Le kétotifène (Zaditen®) s'utilise en association aux anti-H1 et peut être utile dans certains cas d'urticaire cholinergique;
- Les antagonistes des leucotriènes: montelukast (Singulair®). Ce médicament antiasthmatique n'a pas d'AMM dans l'indication «urticaire». Son efficacité est modérée.
- Le cromoglycate disodique (Nalcron®, Intercron®) est un antiallergique n'ayant qu'une action locale sur le tube digestif, il peut être prescrit dans certains cas d'urticaire par fausse allergie alimentaire mais ne dispense pas du régime d'éviction.

Les autres médicaments psychotropes potentiellement utilisables en cas de retentissement psychique important sont :

- Les antidépresseurs tricycliques: doxépine (Quitaxon®) ;
- Les autres psychotropes: benzodiazépines, anti sérotoninergiques.

I.5.1.3 Les corticostéroïdes [40]

Ils sont souvent prescrits en association à un anti-H1 et sur une courte durée (3 à 5 jours) dans les urticaires aiguës étendues et très prurigineuses. Dans ces formes profuses, leur intérêt est de soulager plus vite le malade de son prurit avec un risque assez faible d'effets secondaires.

Leur prescription systématique n'est pas recommandée. En revanche, leur utilisation par voie IV n'est pas discutée dans l'œdème de Quincke.

Ils n'ont pas de place dans la prise en charge au long cours des urticaires chroniques.

I.5.2 Les indications

I.5.2.1 Urticaire aiguë superficielle isolée [40]

Le traitement repose avant tout sur l'éviction du facteur déclenchant lorsque celui-ci peut être identifié. L'utilisation des anti-H1 se fera de façon complémentaire. L'association d'une corticothérapie au traitement anti-H1 reste controversée en dehors des manifestations à type d'angioœdème où elle aurait un intérêt les premiers jours de traitement.

On utilisera des anti-H1 pendant 1 semaine éventuellement associés aux corticoïdes pendant les premiers jours, ces derniers étant donnés per os ou par voie parentérale dans les formes profuses.

I.5.2.2 Urticaire chronique [1]

Le traitement de l'urticaire chronique de l'enfant ne se conçoit qu'après le bilan étiologique : une fois les parasitoses digestives éliminées et les urticaires syndromiques, il convient d'éviter toute prise médicamenteuse au long cours ou répétée en particulier les salicylates.

Les anti-H1 sont le traitement de référence de la maladie urticarienne chronique mais l'implication certaine d'autres médiateurs explique les possibles échecs de ces traitements.

Un traitement antihistaminique (Tableau 11) doit être prescrit au moins pour trois mois qu'elle qu'en soit le résultat ; il est préférable de prescrire des antihistaminiques non sédatifs. La posologie doit être conforme à l'AMM, le traitement continu et prolongé ; le traitement doit être réévalué régulièrement, (tous les trois mois par exemple), l'arrêt peut être progressif après rémission complète et stable des lésions. La résistance au traitement anti-H1 ne se fait qu'après quatre à huit semaines ; elle s'évalue sur le retentissement sur la qualité de vie, l'importance du prurit, l'extension des lésions ou des poussées d'angioedème.

Rappelons ici la nécessité, avant toute prescription d'antihistaminique chez l'enfant, de vérifier l'âge et le poids de l'enfant et la posologie adaptée ainsi que l'absence d'interaction médicamenteuse. [41]

• **Association anti-H1/anti-H2 :**

Certaines études ont montré que l'association des anti-H1 aux anti-H2, cimétidine + hydroxyzine [42], ou chlorphéniramine + cimétidine [43] permettrait d'obtenir une diminution significativement plus importante du prurit et du nombre de papules par rapport à une monothérapie anti-H1. Il n'existe pas d'études avec les anti-H1 modernes.

Les urticaires chroniques résistantes au traitement anti-H1 sont dans la plupart des cas la conséquence d'une mauvaise observance ou d'une prescription inadaptée. Les formes vraiment résistantes à un traitement anti-H1 continu existent toutefois mais n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques. La nature de l'infiltrat histologique pourrait être un facteur prédictif de l'efficacité des anti-H1 [44] sans qu'il n'existe de conséquence thérapeutique actuellement.

Spécialité	Présentation	Posologie : nourrisson	Posologie : 2-6 ans	Posologie : 6-12 ans	Posologie : > 12 ans
<i>Antihistaminiques non anticholinergiques non sédatifs</i>					
Clarityne® (loratadine)	Cp 10 mg, cp efferv 10 mg, sirop c mes 5 mg	-	5 mg : 1 c mes	5 mg : 1 c mes	1 cp en 1 prise ou 2 c mes en 2 prises
Virlix® (cétirizine)	Cp 10 mg, sol buv : 10 gouttes = 5 mg	-	5 mg : 10 gouttes	10 mg : 20 gouttes en 2 prises	1 cp ou 20 gouttes en 1 prise
Zyrtec® (cétirizine)	Cp 10 mg, sol buv : 1 mL : 10 mg	-	5 mg : 10 gouttes en 2 prises	10 mg : 20 gouttes en 2 prises	1 cp ou 20 gouttes en 1 prise
<i>Antihistaminiques non anticholinergiques sédatifs</i>					
Tinset® (oxatomide)	Cp 30 mg, suspens : 1 c mes = 10 mg	2 à 3 mg/kg/j en 2 prises soit 1/2 c mes en 1 prise à 1 c mes en 2 prises	1 c mes en 1 prise à 2 c mes en 2 prises	3 c mes à 4 c mes en 2 prises	> 12 ans : 6 c mes en 2 prises adulte : 1 mg/kg/j soit 2 cp
<i>Antihistaminiques anticholinergiques sédatifs</i>					
Allergefon® (carbinoxamine)	Cp 2 mg	-	-	2 cp	> 12 ans : 3 cp adulte : 3 à 6 cp
Aphilan® (bucizine)	Cp 25 mg	-	-	1/2 à 1 cp	1 à 2 cp
Atarax® (hydroxyzine)	Cp 25 et 100 mg, sirop : c à spe = 10 mg	1 mg/kg/j	1 mg/kg/j	25 mg	25 à 50 mg
Dimégan® (bromphéniramine)	Cp 4 mg, gel 12 mg, sirop : 1 c mes 2,5 mL = 1 mg/mL = 1 mg, 1 c mes 5 mL = 2 mg	3 c mes à 2,5 mL en 3 prises	6 c mes à 2,5 mL en 3 prises	3 à 6 c mes à 5 mL en 3 prises	6 c mes à 5 mL en 3 à 4 prises
Méréprine® (doxylamine)	Sirop 1 c mes 5 mL = 6,25 mg	-	-	4 c mes en 4 prises	8 c mes en 4 prises
Pétiactine® (cyproheptadine)	Cp 4 mg	-	-	2 à 3 cp	1 à 5 cp
Polaramine® (dexchlorphéniramine)	Cp 2 mg, cp repetabs 6 mg, sirop 0,01 % : 1 c mes 2,5 mL = 0,25 mg, 1 c mes 5 mL = 0,5 mg	3 c mes à 2,5 mL en 3 prises	3 c mes à 5 mL en 3 prises	6 c mes à 5 mL en 3 prises 1 à 2 cp à 2 mg en 3 prises	Si > 15 ans : 16 c mes à 5 mL en 4 prises ou 2 cp repetabs en 2 prises ou 4 cp à 2 mg en 4 prises
Théralène® (alimémazine)	Cp 5 mg, sirop à 0,05 %, sol buv 0,04 %	Nourrisson > 12 mois : 0,5 à 1 mg/ kg/j en 4 prises	0,5 à 1 mg/kg/j en 4 prises	0,5 à 1 mg/kg/j en 4 prises	adulte 4 à 8 cp en 4 prises
<i>Antihistaminiques anticholinergiques non sédatifs</i>					
Primalan® (méquitazine)	Cp 10 mg, sirop : 1 c mes 2,5 mL = 1,25 mg	1 c mes/5 kg	1 c mes/5 kg	1 c mes/5 kg	1 c mes/5 kg adulte : 2 cp
Quitadrill® (méquitazine)	Cp 5 mg	-	-	1/2 cp/10 kg/j	adulte : 2 cp

cp : comprimés ; cp efferv : comprimés effervescents ; c mes : cuillère mesure ; cp repetabs : comprimés repetabs ; sol buv : solution buvable.

Tableau 11 : Les antihistaminiques H1 chez l'enfant

I.5.2.3 Œdème de Quincke [40]

L'adrénaline est le traitement d'urgence des formes graves. Dans les formes modérées commencer par les corticoïdes : bétaméthasone (Célestène) 1 à 2 amp à 4 mg/mL ou dexaméthasone (Soludécadron, contenant des sulfites) ou méthylprednisolone (Solu-Médrol): (20 à 40 mg) par voie IM ou IV lente en fonction de la gravité.

Ensuite, on utilise un anti-H1 : Polaramine 1 amp par voie IM ou IV à renouveler en cas de besoin.

En cas de gêne laryngée : adrénaline en aérosol (Dyspne-inhal).

En cas de dyspnée (œdème de la glotte) : adrénaline sous cutanée ou IM (0,25 mg à 0,5 mg, à répéter éventuellement toutes les 15 min), oxygène et hospitalisation d'urgence en réanimation.

I.5.2.4 Choc anaphylactique [40]

Allonger le patient en position de Trendelenburg. Adrénaline IM ou voie sous-cutanée (SC) (0,25 mg à 0,5 mg, pouvant être renouvelé 10 min plus tard) ou éventuellement en IV lente sous surveillance hémodynamique (0,25 mg à 1 mg dans 10 mL de sérum physiologique) en fonction de la gravité de l'état de choc. Chez l'enfant de moins de 6 ans, la dose est de 0,01mg/kg.

Appeler le service d'aide médicale d'urgence (SAMU) pour transfert en réanimation pour surveillance durant 24 h.

Mise en place d'une voie d'abord veineux pour remplissage vasculaire, oxygène, intubation...

Ensuite, le relais sera pris par les corticoïdes.

II. LA DERMATITE ATOPIQUE

II.1 Physiopathologie [45] [46]

La DA est la manifestation cutanée de l'atopie, caractérisée par l'existence de manifestations d'hypersensibilité médiée par des IgE et par des lymphocytes T spécifiques. L'atopie, en relation avec une prédisposition génétique, de nature multigénique, à sécréter des quantités élevées d'IgE en réponse à des antigènes de l'environnement, encore appelés parfois « atopènes », peut s'exprimer par des manifestations respiratoires (asthme), ORL (rhinite), ophtalmologiques (conjonctivite), digestive (allergie alimentaire) et cutanées (DA). L'atopie se définit par la coexistence dans la vie d'un individu (souvent à des périodes différentes de sa vie) de ces différents types de manifestations et/ou par l'existence d'une telle association chez plusieurs membres d'une famille.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions d'eczéma impliquent trois partenaires : l'antigène, les cellules présentatrices d'antigène du groupe des Cellules Dendritiques (CD) et les Lymphocytes T (LT) spécifiques.

Alors que, dans la réaction d'eczéma de contact, les molécules prises en charge par les cellules de Langerhans (CL) sont des haptènes (molécules de faible poids moléculaire), qui diffusent à travers l'épiderme, au cours de la DA les antigènes/allergènes (acariens, phanères, pollens) sont de grosses protéines (plusieurs centaines de milliers voire millions de daltons) classiquement incapables de pénétrer facilement dans les couches superficielles de l'épiderme et d'être prises en charge par les CL.

Cependant ces allergènes sont porteurs d'activité enzymatique de type protéasique, ce qui leur confère probablement la propriété de pénétrer l'épiderme et d'être pris en charge par les CL dont on connaît le rôle indispensable dans l'induction des réponses immunitaires spécifiques d'antigène. Le rôle de facteurs irritants associés sur une peau particulièrement sèche est également vraisemblable. La DA doit donc être considérée comme une hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement.

Comme pour l'eczéma de contact, il faut considérer 2 phases : une phase de sensibilisation puis une phase d'expression de l'eczéma. L'expérience clinique montre que beaucoup de facteurs non immunologiques (psychologique, physiques, chimiques) vont permettre ou non le développement des lésions d'eczéma chez un individu sensibilisé.

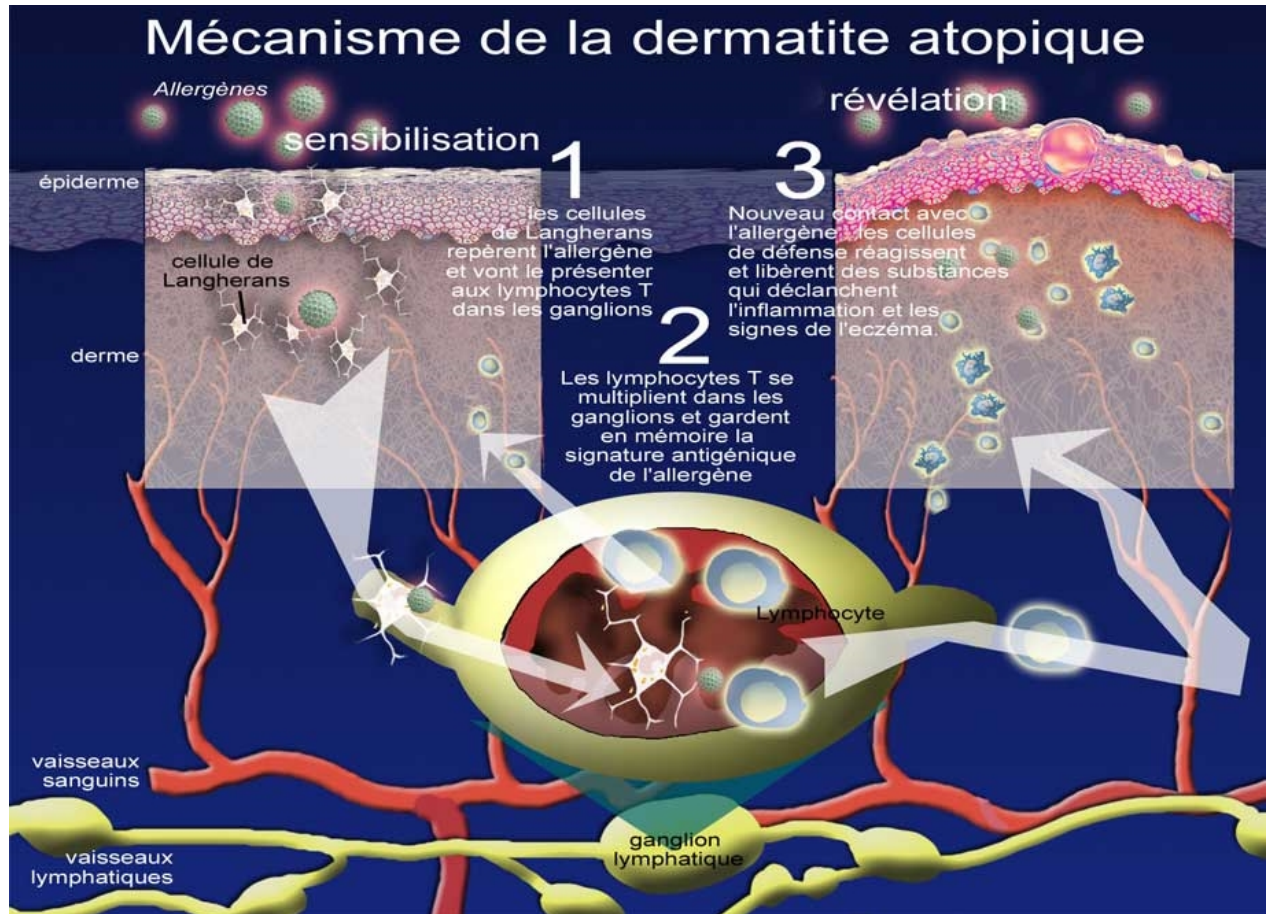


Figure 26 : schéma illustrant la physiopathologie de la dermatite atopique

II.2. Présentation clinique [47]

Si les lésions élémentaires n'ont aucune spécificité, les manifestations cliniques de la DA sont par ailleurs, extrêmement polymorphes. Elles dépendent surtout de l'âge du patient.

Le début de la DA se fait dans 60 à 70% des cas avant l'âge de 6 mois et dans 30 à 40% des cas avant l'âge de 3 mois. L'âge moyen de début est de 8 mois. Elle survient rarement plus tard dans la petite enfance, à l'adolescence voire à l'âge adulte. [46]

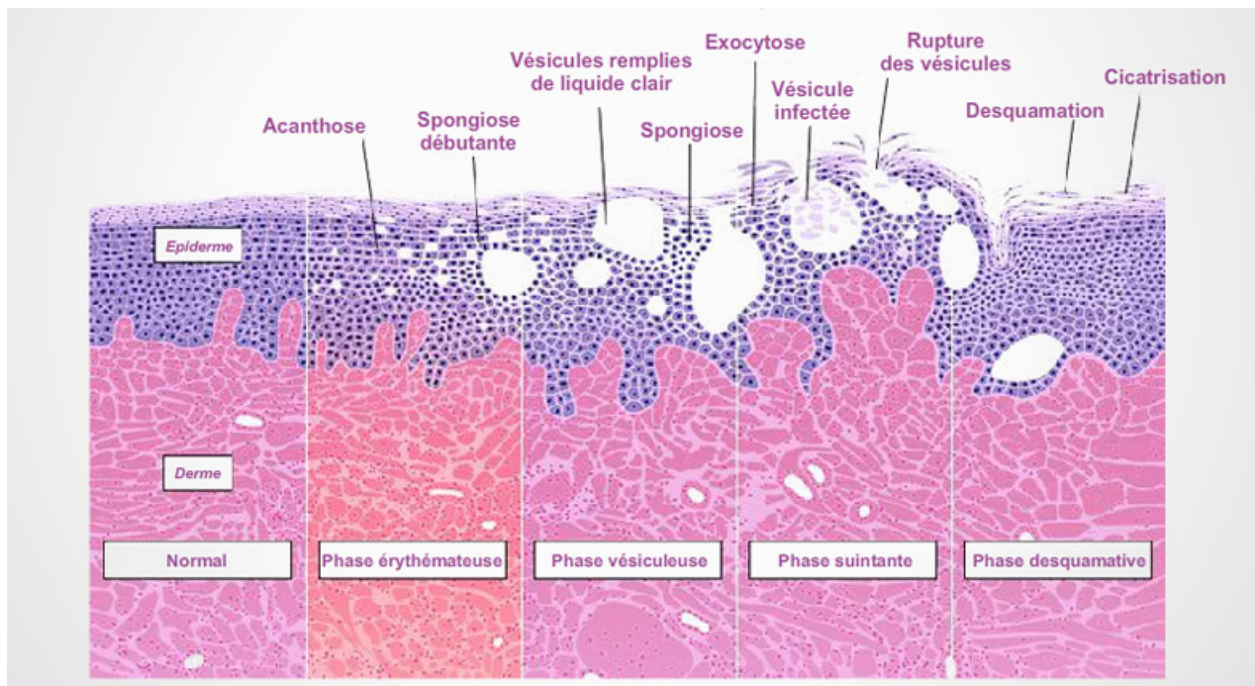


Figure 27 : Coupe histologique montrant l'évolution de la dermatite atopique

II.2.1 Nourrisson et jeune enfant (jusqu'à deux ans):

- **Le prurit:**

Il est souvent net et responsable de troubles du sommeil dès les premiers mois. Le grattage manuel est souvent précédé de mouvements équivalents dès le 2ème mois : frottement des joues contre les draps et les vêtements, agitation et trémoussement des membres et du tronc.

- **La topographie des lésions**

L'atteinte est symétrique et concerne les convexités des membres, du visage avec un respect assez net de la région médio faciale, en particulier la pointe du nez.

Sur le tronc, les lésions s'arrêtent généralement à la zone protégée par les couches.

L'atteinte des plis est parfois notée dès cet âge.

Au cuir chevelu, certains enfants ont une atteinte initialement "séborrhéique", comportant des squames jaunâtres, grasses.

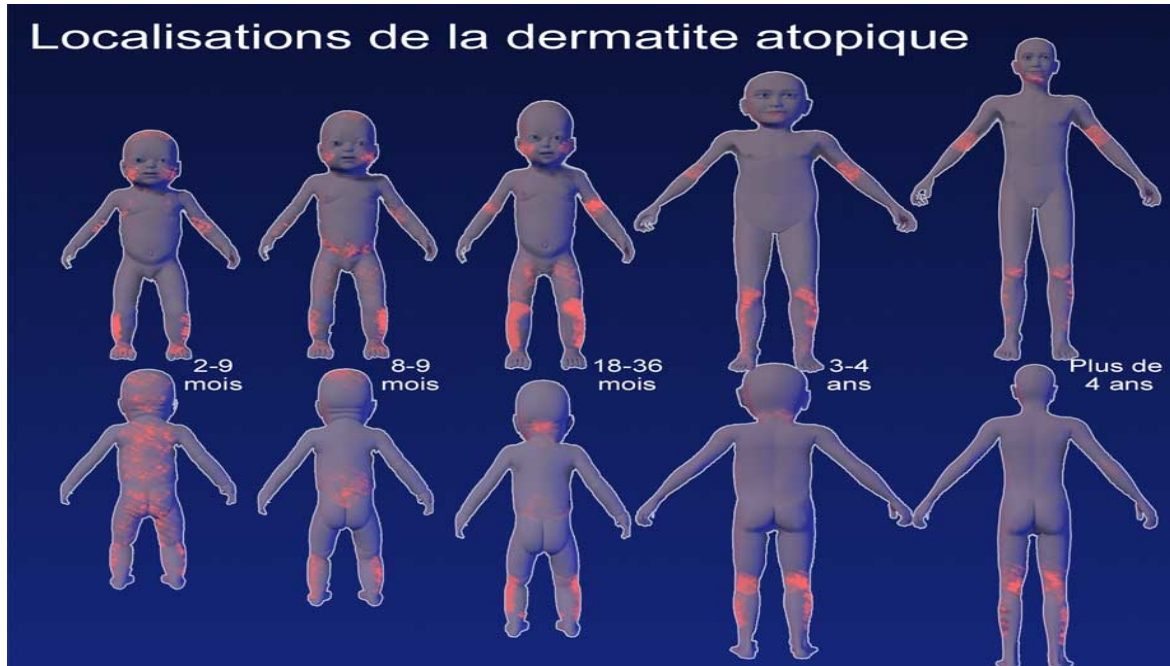


Figure 28 : les différentes localisations de la dermatite atopique en fonction de l'âge

▪ **L'aspect des lésions :**

Il est variable selon la gravité de la DA et le moment de l'examen (poussées ou rémission). Les lésions aiguës sont suintantes puis croûteuses, et souvent impétiginisées, elles sont mal limitées le plus souvent. La xérose cutanée n'est pas toujours au premier plan, dans la deuxième année, la peau tend à devenir sèche de façon plus constante.



Figures 29, 30: dermatite atopique du nourrisson en poussée : noter le geste de grattage

Dans les formes mineures, les lésions sont peu inflammatoires et palpables sous forme de rugosité cutanée des convexités.

Les éléments de description les plus utiles pour établir un score lésionnel d'intensité chez le nourrisson sont : l'érythème, l'œdème (papules œdémateuses), les excoriations qui témoignent objectivement du prurit, et le suintement associé aux croûtes qui témoigne de l'acuité des poussées vésiculeuses. Les lichénifications ne commencent à apparaître que dans l'enfance, mais parfois plus tôt dans la deuxième année chez les enfants noirs ou asiatiques. [48]

II.2.2. Chez l'enfant :

Au-delà de deux ans, les lésions cutanées sont volontiers plus localisées aux plis (cou, coudes, genoux) ou comportent des zones ciblées mains et poignets, chevilles, mamelon, fissures sous auriculaires- qui subsistent de façon chronique et parfois isolées.



Figure 31: dermatite atopique de l'enfant : excoriation et lichénification du creux poplité



Figure 32 : Garçon âgé de 4 ans souffrant de dermatite atopique au visage

Des poussées saisonnières sont notées le plus souvent en automne et en hiver. Certains enfants restent handicapés par des poussées plus généralisées qui peuvent revêtir un aspect de prurigo aux membres. Dans les formes graves, une atteinte inversée pour l'âge peut encore toucher les faces d'extension des membres en particulier aux coudes et genoux. La lichénification prédomine sur les zones d'érythème et d'œdème.

Les signes mineurs comme la pigmentation infra orbitaire, les plis sous - palpébraux (Dennie-Morgan) sont plus nets.



Figure 33: eczéma des joues avec signes de Dennie-Morgan (critère mineur)

La xérose est un élément plus constant que chez le nourrisson et pose fréquemment le problème d'une ichtyose vulgaire associée, ce trait est fréquemment retrouvé chez un des parents. L'amélioration de cette xérose est constante en été et nécessite des soins émollients redoublés en hiver. Au visage, mais aussi parfois de façon plus diffuse, des "dartres" achromiques (pityriasis alba) constituent un motif de consultation esthétique, en particulier après l'été. Un aspect de pulpites sèches parfois fissuraires des mains et des pieds ainsi qu'une dyshidrose peuvent parfois être la seule manifestation de l'atopie. [48]

II.2.3 Chez l'adolescent :

La DA manifeste une période de recrudescence à l'adolescence souvent à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou de stress. Si le début de l'affection est situé à cette époque de la vie, les critères anamnestiques pour la période infantile sont souvent pris en défaut.

Un début tardif à l'âge adulte, bien que difficile à exclure, doit faire effectuer des examens complémentaires, pour éliminer une autre affection (gale, dermite de contact, dermatite herpétiforme ou pemphigoïde bulleuse, maladie de Hodgkin ...).

Parmi les aspects symptomatiques, les formes graves peuvent se manifester à l'extrême sous un aspect érythrodermique, ou plus communément sous forme de prurigo lichénifié prédominant aux membres. Des aspects cliniques similaires à la période de l'enfance sont associés, en particulier l'atteinte lichénifiée flexurale.

L'atteinte "tête et cou" est commune.



Figure 34: dermatite atopique de l'adolescent : érythème et xérose du visage



Figure 35: Dermatite atopique chez L'adolescent: eczéma des plis de flexion avec lichénification.

II.3 Critères diagnostiques [49]

Le diagnostic de DA est clinique et anamnestique.

L'United Kingdom Working Party a proposé des critères diagnostiques précis :

Critère obligatoire : Présence d'une dermatose prurigineuse (maladie de la peau qui gratte) associée à 3 ou plus des critères suivants :

- Antécédents personnels d'eczéma des plis de flexion et/ou des joues
- Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédents familiaux chez les enfants de moins de 4 ans).
- Antécédents de xérose (peau sèche généralisée) au cours de la première année de vie.
- Eczéma des grands plis ou eczéma des joues, du front, des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans.
- Début des signes avant l'âge de 2 ans.

Tableau 12: Critères de L'United Kingdom Working Party pour le diagnostic de la DA

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic positif. Une éosinophilie et une augmentation des IgE sériques sont fréquemment observées. Leur recherche n'est pas indispensable.

II.4 Traitement

II.4.1 Prévention

L'atopie est un problème émergent de santé publique en particulier pour les pays riches. Les coûts directs et indirects liés à la dermatite atopique et à l'asthme sont importants en raison du nombre des patients et de la chronicité des symptômes. Des recommandations générales sur l'habitat, l'alimentation infantile et les facteurs adjuvants qui accroissent de façon non spécifique la réponse IgE comme le tabagisme passif font l'objet d'un consensus.

II.4.1.1 Prévention et diététique [50]

Les informations sur la prévention diététique sont les plus controversées. L'intérêt de l'allaitement maternel reste discuté. La diversification alimentaire précoce semble augmenter l'incidence de la DA, et secondairement les sensibilisations aux aéroallergènes. A l'opposé, l'administration de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*) qui sont des micro-organismes commensaux de la flore intestinale semble prévenir les manifestations d'atopie en particulier la DA. L'ensemble de ces données mérite d'être confirmé. L'intervention diététique par l'éviction d'allergènes alimentaires s'accompagne parfois d'amélioration spectaculaire en particulier chez le nourrisson. Les allergènes les plus souvent trouvés par la réalisation de prick tests ou la recherche d'IgE spécifiques sont ceux de l'œuf, du lait de vache et de l'arachide. Un essai d'éviction accompagné d'une surveillance de l'évolution clinique peut être réalisé en particulier lorsque l'allergène alimentaire soupçonné est unique. La suspicion de sensibilisations alimentaires multiples ne doit pas déboucher sur des régimes d'exclusion " sauvages " dont les effets délétères sur la croissance sont rarement contrebalancés par une amélioration de la DA.

II.4.1.2 Prévention aéroallergénique

Les tests épicutanés aux aéroallergènes, qui induisent une réponse eczémateuse chez les patients, ont permis de confirmer que l'eczéma de la DA était une hypersensibilité retardée de contact aux pneumallergènes. Il importe donc de prendre pour cible essentielle de la prévention primaire et secondaire les aéroallergènes d'intérieur: dans les pays occidentaux, les enfants passent 90% du temps à l'intérieur. Les aéroallergènes domestiques (acariens, animaux à fourrure, jouets en peluche, "pièges à poussière") sont surtout des cibles pour la prévention de l'asthme, mais il est souhaitable de les intégrer dans le schéma de prévention global de l'atopie. Les aéroallergènes domestiques comme les acariens peuvent contribuer aux symptômes cutanés en tant qu'allergènes de contact. L'utilisation préventive de housses d'oreiller et de matelas en polyuréthane est efficace pour diminuer l'exposition aux acariens.

II 4.2 Prise en charge :

II.4.2.1 Education et observance [51]

Dans une affection chronique comme la dermatite atopique, la demande des malades ou de leurs parents est importante à cerner pour obtenir une adhésion au projet thérapeutique. Les points majeurs sont les suivants:

- La dermatite atopique est une affection chronique, son traitement doit l'être également et donc adapté à cette réalité. Ceci doit être clair dans l'exposé du projet thérapeutique. La "guérison" n'est pas l'objectif proche.

- Les soins locaux sont indispensables, ils permettent de rétablir la barrière cutanée compromise par l'eczéma.

- Les dermocorticoïdes sont efficaces et non dangereux quand ils sont utilisés judicieusement, sous surveillance médicale. Ils ne favorisent pas l'apparition de l'asthme. Leur utilisation inadéquate ou leur sous-utilisation est la cause majeure de la sensation d'impuissance ou de refus thérapeutique de certaines familles.

- Les alternatives aux traitements locaux sont limitées et doivent être pesées en fonction de l'observance de cette prise en charge de base. Les traitements généraux, en dehors des antibiotiques et antiviraux, qui sont parfois nécessaires, ne viennent qu'en complément lors des poussées ou en cas d'échec d'un traitement local correctement effectué.

- Des explorations allergologiques qui peuvent avoir pour conséquence de modifier l'environnement ou l'alimentation, si les arguments sont solidement étayés, pourront être envisagées en cas d'échec d'un traitement local correctement effectué.

- Une information sur les facteurs aggravants doit être donnée.

- Dans les formes graves, une hospitalisation reste totalement justifiée pour parfaire l'éducation ou pour réaliser correctement certains tests.

II.4.2.2 Réalisation pratique du traitement en poussée [52]

L'objectif est de réduire l'inflammation et le prurit pour soulager le patient. Dans la majorité des cas, les soins locaux, qui peuvent être associés, permettent de traiter efficacement les poussées de DA.

a. Les dermocorticoïdes [53]

Traitement de référence, les dermocorticoïdes ont des actions anti-inflammatoires, immunosuppressive, vasoconstrictrice et limitent la régénération cutanée.

Quatre critères influencent le choix du niveau d'activité du dermocorticoïde : l'âge du patient, la localisation et le caractère suintant des lésions, ainsi que l'étendue à traiter.

Ainsi :

- ✓ **Les DC de classe 1** (activité faible) sont rarement utilisés;
- ✓ **Les DC de classe 2** (activité modérée) sont utilisés en première intention chez le nourrisson et l'enfant, sur toutes les zones à traiter (visage et corps);
- ✓ **Les DC de classe 3** (activité forte) sont utilisés en deuxième intention chez l'enfant, sur les lésions résistantes aux DC d'activité modérée, les lésions lichénifiées et les extrémités, mais ne sont pas recommandés chez le nourrisson de moins de 3 mois, sauf exception ;
- ✓ **Les DC de classe 4** (activité très forte) peuvent être utilisés en cure courte, sur les zones résistantes, en particulier les extrémités, mais sont contre-indiqués chez le nourrisson, ainsi que sur le visage, les plis et le siège.

b. Les antiseptiques/antibiotiques

La peau doit être soigneusement nettoyée pour éliminer les croûtes et effectuer ainsi une désinfection de surface. Une solution antiseptique à la chlorhexidine pourra être utilisée pendant quelques jours (un usage prolongé serait irritant). Les produits topiques sont appliqués sur la peau encore humide. Un traitement antibiotique local biquotidien (fusidate de sodium) poursuivi sur 2 à 3 jours améliore nettement le score lésionnel au stade aigu, il ne doit pas être poursuivi de façon chronique pour éviter l'émergence de souches bactériennes résistantes.

c. Les antihistaminiques

Le prurit est un des symptômes majeurs de la DA et possède un retentissement important sur la qualité de vie et de sommeil des patients atteints de DA. Le grattage provoqué par le prurit entraîne une altération plus grande de la barrière cutanée déjà fragile, favorisant les risques de surinfection et de lichénification (54).

Sans traiter les causes physiopathologiques de la DA mais simplement afin de réduire le prurit lié à l'affection et ses conséquences, les antihistaminiques H1 sont souvent prescrits chez les porteurs d'eczéma atopique.

L'intérêt des anti-H1 sédatifs n'est pas démontré (les médicaments comme l'ATARAX® ou la POLARAMINE® sont plus utilisés pour aider à trouver le sommeil que pour calmer le prurit), celui de la cétirizine semble marginal aux doses préconisées et entravé par des effets secondaires à fortes doses. La seule étude correcte statistiquement est celle du groupe ETAC qui a porté sur un grand

nombre de sujets pendant 18 mois, elle concluait qu'il n'y avait pas d'intérêt de la cétirizine au long cours sur l'évolution de la DA, sauf peut-être dans les formes sévères (54). De plus, les effets secondaires des anti-H1 sédatifs sont nombreux, notamment au niveau cardiaque (tachycardie), ce qui rend impossible une prise au long cours (55). La prescription systématique d'antihistaminiques H1 à court ou à long terme dans le soulagement du prurit de la DA n'est donc pas pleinement justifiée.

Toutefois, il semble exister par contre des arguments en faveur de l'intérêt d'un traitement anti-H1 « au long cours », dans le but de limiter le recours aux traitements par dermocorticoïdes et de prévenir la survenue d'un asthme dans certains sous-groupes spécifiques de patients sensibilisés. (56)

d. Le tacrolimus

Le tacrolimus (Protopic®) est indiqué chez l'enfant de plus de 2 ans, en cas d'échec ou de contre-indication aux dermocorticoïdes. Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription initiale réservée à certains spécialistes, dermatologues ou pédiatres, à surveillance particulière pendant le traitement et dont le renouvellement est restreint. Le tacrolimus est un immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine (molécule nécessaire à l'activation des lymphocytes Th2) par voie topique, appartenant à la famille des macrolides. Il est en pratique rarement utilisé chez l'enfant car potentiellement dangereux: il pourrait entraîner une augmentation du risque à long terme de cancers cutanés ou de lymphomes [56] [57].

II.4.2.3 Le traitement de maintenance : [58]

a. Emollients

Il faut prescrire une utilisation quotidienne de quantités importantes d'émollients, d'autant plus que la xérose cutanée est plus marquée. Il est souhaitable d'appliquer les émollients après le traitement de la poussée aiguë, car leur tolérance est médiocre sur peau inflammatoire. Les savons sont à éviter pour l'irritation causée par la libération de bases et les syndets surgraissés seront préférés.

b. Dermocorticoïdes

Ils doivent être appliqués de façon intermittente sur les zones inflammatoires (1 à 3 fois par semaine). Des quantités de l'ordre de 15 à 30 grammes de dermocorticoïdes peuvent être utilisées sur une base mensuelle sans effet adverse systémique ou cutané pour un enfant de moins de 2 ans. La quantité de dermocorticoïdes utilisée par mois jointe à l'utilisation de scores cliniques permet l'ajustement du traitement.

III. MASTOCYTOSE CUTANEE

Les mastocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une accumulation et/ou une activation anormale de mastocytes dans différents tissus, principalement la peau mais possiblement aussi d'autres organes tels que le tissu hématopoïétique (moelle osseuse, foie, rate) et le tube digestif [59]. Les mastocytoses concernent le plus souvent l'enfant sous une forme cutanée isolée, généralement.

III.1 Physiopathologie [60]

Le mastocyte est une cellule d'origine hématopoïétique à localisation tissulaire multiple dont la peau, le foie, la rate, les ganglions, le tube digestif, le péritoine, les bronches et la moelle osseuse. Le progéniteur hématopoïétique des mastocytes se différencie en mastocyte mature sous l'effet de différentes cytokines, dont l'une joue un rôle primordial, le stem cell factor (SCF).

En effet, le SCF induit la différenciation mastocytaire en se fixant sur un récepteur membranaire spécifique appelé kit. Ce récepteur qui appartient à la famille des récepteurs de type tyrosine-kinase est le produit du proto-oncogène *kit* localisé sur le chromosome 4 en position 4q12. La stimulation de *kit* par le SCF provoque une activation de la voie Ras-Map kinase déclenchant la prolifération et l'activation des mastocytes.

L'activation mastocytaire aboutit à la libération de nombreux médiateurs contenus dans les granulations des mastocytes, histamine, héparine, enzymes (tryptase, chymase), prostaglandines, leucotriènes et cytokines (interleukines 1, 3, 4, 5 et 6, tumor necrosis factor α , interféron γ). Cette libération, lorsqu'elle est brutale et massive, est à l'origine des phénomènes paroxystiques et lorsqu'elle est moins aiguë mais continue, des manifestations chroniques des mastocytoses.

Actuellement, les facteurs à l'origine de l'accumulation dans les tissus et de la prolifération accrue des mastocytes sont inconnus.

De même, on ignore pourquoi certaines mastocytoses restent cutanées pures (surtout chez l'enfant) et d'autres deviennent systémiques, et pourquoi les mastocytoses de l'enfant guérissent en majorité avant la puberté. La possibilité d'une prolifération monoclonale de mastocytes est envisagée. En effet, au cours des mastocytoses surtout systémiques, mais également cutanées, un certain nombre de mutations du gène c-kit ont été observées (61, 62)

La majorité de ces mutations ne sont retrouvées a priori qu'avec une faible fréquence (inférieure à 5%) et leur répercussion est inconnue, mais certaines semblent associées exclusivement aux mastocytoses cutanées (D816F, E839K), d'autres exclusivement aux différentes formes de mastocytose systémique (D816H, D820G, V560G, F522C...), et d'autres encore aux formes familiales (K509I). Certaines mutations s'observent dans les mastocytoses cutanées et dans les mastocytoses systémiques.

La plus fréquente et la plus caractérisée est la mutation c-kit D816V (Asp816Val) qui serait présente chez plus de 80% des mastocytoses systémiques de l'adulte. Cette mutation serait responsable d'anomalies de différenciation et surtout d'accumulation des mastocytes mais n'interviendrait pas sur la prolifération mastocytaire, ce qui laisse supposer l'existence d'autres facteurs, génétiques ou non. Retrouvée chez seulement 30% des mastocytoses cutanées, cette mutation pourrait être le marqueur d'un passage probable de la forme cutanée à une forme systémique. [63]

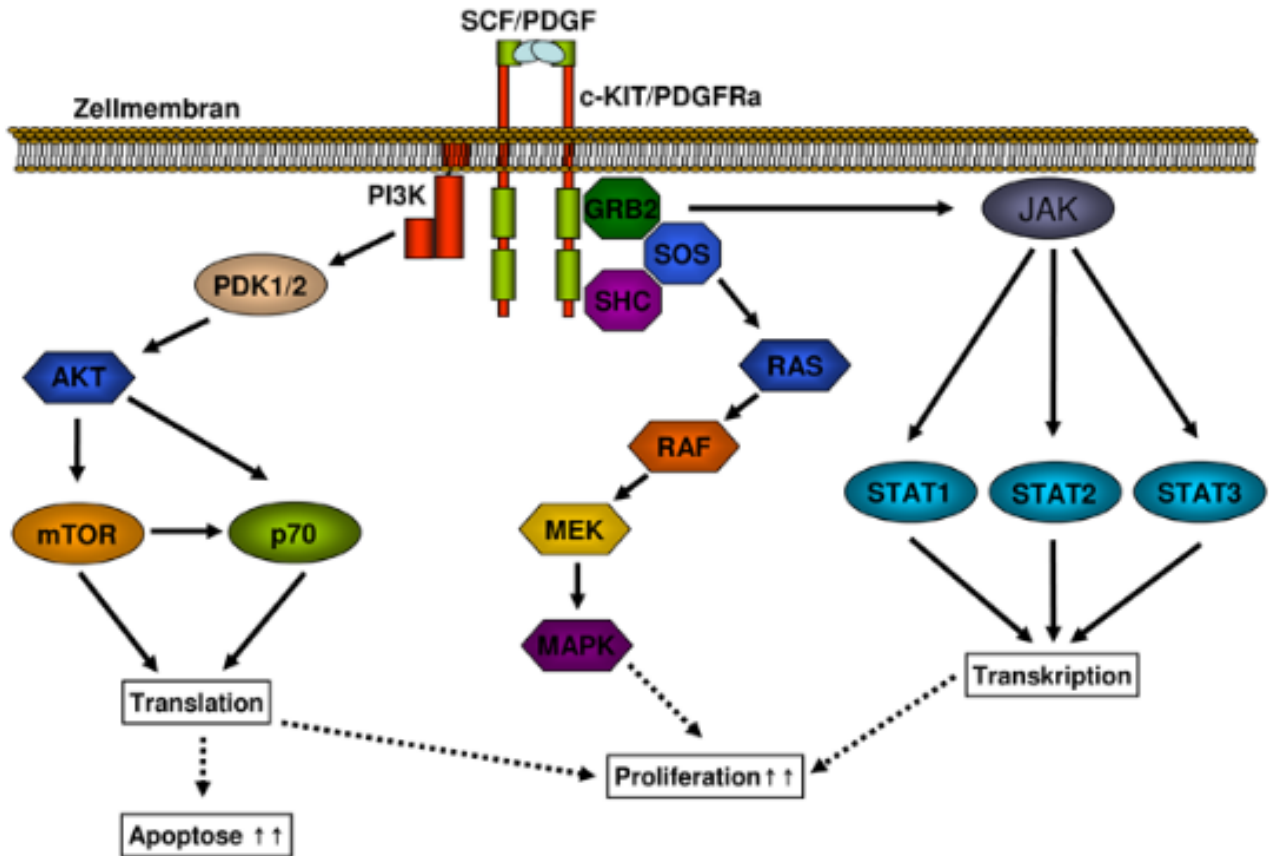


Figure 36 : Activation du récepteur c-kit par SCF

III.2 Présentation clinique

III.2.1 Manifestations cutanées: [64]

Les lésions cutanées de mastocytose sont dues à l'accumulation d'un excès de mastocytes dans le derme qui, selon son abondance et sa distribution, conditionne différents aspects cliniques : lésions maculo-papuleuses, nodule unique ou multiple, infiltration cutanée en nappe ou diffuse. Toutes ces lésions ont en commun leur coloration particulière, jaunâtre ou bistre plus ou moins pigmentée.

Toutes ont la particularité de subir des poussées congestives sous forme de rougeur, d'urtication prurigineuse et parfois de décollements bulleux, de façon spontanée ou provoquée.

Le frottement l'aide d'une pointe mousse qui déclenche une turgescence urticarienne de la lésion constitue le signe de Darier, très utile au diagnostic (figures 37 et 38).

Des vésicules et des bulles sont une composante sémiologique fréquente des mastocytoses du jeune enfant, avant l'âge de deux ans (65, 66). Occasionnelles et au second plan au cours de la mastocytose maculeuse commune, elles sont fréquentes dans les formes nodulaires et constamment observées dans les exceptionnelles mastocytoses cutanées diffuses.

Le caractère prurigineux des lésions cutanées est variable; soit totalement absent, soit intermittent, survenant au moment des poussées congestives urticariennes, soit permanent dans les cas d'infiltration cutanée diffuse.



Figures 37, 38 : Signe de Darier illustré avec photo de droite prise après grattage, montrant l'érythème et la réaction de type urticarienne

III.2.2 Manifestations paroxystiques

Inconstants, ils incluent des manifestations de flush et des troubles digestifs, en rapport avec la brusque libération mastocytaire d'histamine et de médiateurs vaso-actifs. Les flush se traduisent par de brusques accès de rubéfaction, prédominant à la face et au tronc, variant selon leur intensité d'un simple empourprement et une intense congestion cyanique, résolutive en quelques minutes. Les flush sévères peuvent s'accompagner ou être suivis d'hypotension, de syncope, de convulsions, de troubles digestifs et de dyspnée asthmatiforme. Les flush sont volontiers déclenchés par les émotions, pleurs et colères, certains médicaments ou aliments histamino-libérateurs.

Des troubles digestifs peuvent aussi se produire de façon isolée, traduits par des douleurs abdominales, des vomissements ou des épisodes diarrhéiques.

III.2.3 Différentes formes cliniques

• **Les mastocytomes** sont des nodules de taille variable à surface lisse de couleur jaunâtre parfois brun ou rosé (figure 39). Des poussées congestives sont fréquentes et reproduites à la friction; des bulles peuvent se former sur ces lésions. Ils concernent surtout les enfants dans leur première année et régressent souvent spontanément (67).



Figure 39 : Mastocytose papulo-nodulaire chez un adolescent : à type de mastocytome

• **La mastocytose télangiectasique** éruptive persistante est une forme clinique plus rare touchant principalement l'adulte (figure 40). Elle est très rarement associée à une atteinte systémique. Il s'agit de lésions maculo-papuleuses érythémateuses parcourues de télangiectasies (68).



Figure 40 : mastocytose télangiectasique

• **La mastocytose xanthélasmoïde** est constituée d'éléments chamois saillant en plateau (figure 41) de consistance élastique et s'observe chez les enfants (67).

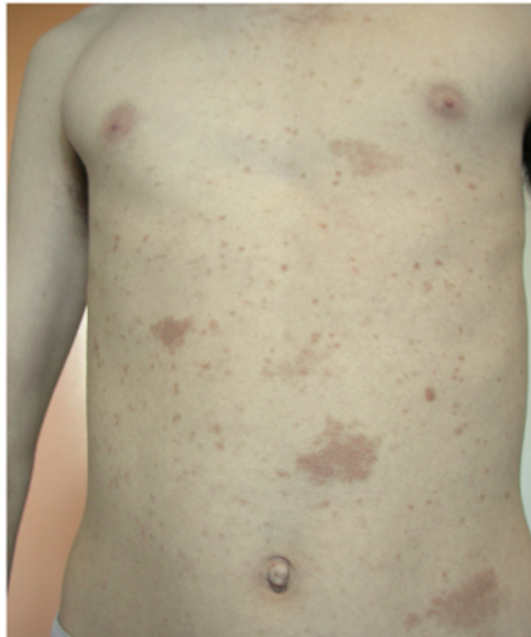


Figure 41 : mastocytose xanthélasmoïde chez un adolescent

• **La mastocytose cutanée diffuse** est extrêmement rare. Il s'agit d'une infiltration mastocytaire diffuse ayant un aspect pachydermique jaunâtre avec un prurit intense touchant principalement les enfants de moins de 3 ans. Les manifestations à type de choc anaphylactique semblent plus fréquents. Le pronostic semble favorable. Quelques cas ont développé une mastocytose systémique (69).



Figure 42: Infiltration cutanée en nappes dans une mastocytose cutanée diffuse.

III.3 Traitement

III.3.1 Mesures générales: [64]

On ne connaît à l'heure actuelle aucun traitement curatif des mastocytoses, mise à part l'exérèse chirurgicale d'un nodule unique, à laquelle on peut recourir lorsqu'il est responsable de manifestations intenses de flush. Ailleurs, l'abstention est préférable pour une lésion dont la régression spontanée est habituelle.

Dans tous les cas, il convient d'éviter les facteurs déclenchants de la dégranulation mastocytaire (tableau 13).

Facteurs physiques	Changements brusques de température (bains, efforts physiques)
	Stress physiques: friction, coups, sports, intervention chirurgicale...
	Stress psychiques: émotions
Aliments histamino-libérateurs	Cacahuètes, noix, noisettes, chocolat, fraises, framboises, bananes, ananas, fruits exotiques, crustacés, alcool, tomates, épices, blanc d'œuf
Aliments riches en histamine	Conserves, en particulier de poisson et de petits pois, fruits de mer, vin, fromages fermentés, charcuterie, choucroute
Médicaments	Morphiniques, codéine, protamine, amphétamines, macromolécules (Dextran)
	Antibiotiques (polymyxine B, colimycine, néomycine)
	Anesthésiques généraux (halothane, D-tubocurarine)
	Antihypertenseurs (réserpine, hydralazine)
	Salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens
	Thiamine, quinine, scopolamine, pilocarpine, chymotrypsine, ACTH (corticotrophine)
	Produits de contraste iodés (prémédication antiallergique recommandée)
Divers	Piqûre de guêpe, d'abeille, morsure de serpents

Tableau 13: Facteurs inducteurs de poussées lésionnelles et de manifestations paroxystiques au cours de la mastocytose

Une exception cependant, il est recommandé chez l'adulte comme chez l'enfant de prendre systématiquement des précautions en cas d'anesthésie générale en utilisant des produits et des techniques réputés non histaminolibérateurs et de prescrire à titre prophylactique des antihistaminiques et une corticothérapie générale.

III.3.2 Traitement symptomatique [70]

En l'absence d'un traitement curatif, la thérapeutique est essentiellement symptomatique et adaptée à chaque cas, même si un certain consensus est appliqué. [71] [72]

III.3.2.1 Antihistaminiques : [70]

Les antihistaminiques anti-H1 (hydroxyzine, mizollastine, loratadine...) souvent associés aux anti-H2 (ranitidine, famotidine) sont les traitements clés utilisés de première intention pour bloquer via les récepteurs mastocytaires, la libération des médiateurs. Les anti-H1 de préférence non sédatifs agissent sur les flushs et le prurit, l'effet des anti-H2 est plus net sur les manifestations gastroduodénales type (ulcère, gastrite) que sur la diarrhée. Ils peuvent être associés entre eux pour potentialiser leurs effets notamment sur les flush et les troubles digestifs. Le kétotifène semble efficace sur le prurit. Dans les formes bulleuses, la prévention des infections bactériennes et les soins locaux s'associent à la prescription d'anti-H1 et d'anti-H2.

III.3.2.2 Le chromoglycate disodique [70]

Le chromoglycate de sodium oral (disponible en ampoules buvables), stabilisateur de membrane du mastocyte, a une activité sur les manifestations digestives à la dose de 400 mg/j chez l'enfant. Il a également une activité sur le prurit. Les inhibiteurs des leucotriènes (Montélukast) sont également proposés pour le prurit et les poussées vasomotrices et notamment en cas de cystite interstitielle.

III.3.2.3 La corticothérapie [73]

La corticothérapie locale semble efficace sur les manifestations cutanées (prurit, poussées urticariennes) surtout si elle est appliquée sous occlusion. De plus, elle diminue le préjudice esthétique (régression partielle des lésions cutanées, en particulier de l'hyperpigmentation), et entraîne de façon prolongée une disparition des mastocytes, ainsi qu'une diminution importante des taux tissulaires d'histamine [74]. Elle est donc possible dans le traitement des mastocytomes (sous occlusion), mais elle n'est pas recommandée sous occlusion dans les cas d'urticaire pigmentaire en raison de ses potentiels effets systémiques et en raison d'une augmentation probable des mastocytes à l'arrêt du traitement.

Le recours à une corticothérapie générale peut être indiqué dans les formes profuses de mastocytose cutanée, en particulier érythrodermique, ou en cas de poussées bulleuses ou de flushs très sévères.

Tableau 4 Traitements disponibles pour les manifestations cutanées des patients avec mastocytose.		
Symptômes	Propositions thérapeutiques	
	Première intention, grades 1–2	Première intention grade 3 et/ou seconde intention
Prurit	Anti-H1 non sédatif	Photothérapie UVB ou PUVA, Association anti-H1 et anti-H2
Flush	Anti-H1 non sédatif	Association anti-H1 et anti-H2 Anti-leucotriènes
Bulles	Anti-H1 non sédatif en journée Traitement local avec dermocorticoïdes	Association anti-H1 et anti-H2 Corticothérapie générale courte Cromoglycate disodique en ampoules
Mastocytome symptomatique ou augmentation de taille	Traitement local par dermocorticoïdes Photothérapie	Chirurgie d'exérèse

Anti-H1 : antihistaminique H1 ; anti-H2 : antihistaminique H2. Grades 1–2 : atteinte légère à modérée ; grade 3 : atteinte à sévère.

Tableau 14: les différents traitements disponibles pour la mastocytose cutanée

IV. LE PRURIGO

Le terme de prurigo est universellement utilisé, pourtant il ne correspond pas aux entités clairement définies sur le plan clinique histologique ou étiologique. Il s'agit toujours d'une dermatose prurigineuse excoriée et il est souvent difficile d'affirmer lorsqu'on examine le malade, qu'une lésion préalable existait avant le grattage ou si c'est celui-ci qui a entièrement provoqué des lésions excoriées. [75] [76] [77]

IV.1 Physiopathologie

Le mécanisme de formation des lésions a bien été précisé par les études en microscopie électrique et optique, on observe successivement:

- ✓ Une acantholyse initiale par rupture des desmosomes responsable de la vésicule primordiale.
- ✓ Et un infiltrat lymphocytaire au début péri vasculaire migrant secondairement dans l'épiderme.

Sur un autre plan on pense que ces réactions locales résultent de l'injection de substances irritantes contenues dans la salive de l'insecte piqueur mais peuvent également traduire l'existence d'une sensibilisation allergique au composant antigénique de la salive de l'insecte. [78]

IV.2 Classification

Il est classique de distinguer :

- **Le prurigo aigu** dont la lésion élémentaire est une séropapule parfois très inflammatoire pouvant aller jusqu'à la formation de bulle. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité à des arthropodes de l'environnement, véhiculés notamment par des animaux domestique. Ces prurigo surviennent surtout chez l'enfant et sont décrits avec les parasitoses [77].
- **Le prurigo subaigu** qui se traduit par des lésions si rapidement excoriées qu'il est impossible d'identifier la lésion élémentaire. Les lésions excoriées se situent sur haut du dos ; le visage ; le cuir chevelu ; le cou ; les lombes et les fesses, régions facilement accessibles au grattage. Elles donnent lieu à des cicatrices dépigmentées [77].
- **Le prurigo chronique** se caractérisant par des papules excoriées qui siègent cependant de préférence sur la face d'extension des membres, le haut du tronc et les fesses [77].

IV.3 Présentation clinique :

IV.3.1 Type de description : Le prurigo strophulus

Il touche l'enfant de 4 à 7 ans. Les papules œdémateuses vésiculeuses au centre, sont distribuées surtout sur les parties découvertes (membres), mais toutes les localisations sont possibles. Elles sont très prurigineuses et rapidement excoriées, voire secondairement surinfectées (impétiginisation) [79; 80]. Il existe une forme bulleuse.

L'évolution est souvent chronique et récidivante l'année suivante.

L'importance du grattage donne des lésions cicatricielles déprimées et/ou pigmentées. L'origine est une hyperergie (acariens) [75].

La topographie des lésions est ubiquitaire et dépend des habitudes de l'insecte piqueur. En général il s'agit des membres.



Figures 43, 44 : prurigo strophulus chez l'enfant

Le prurigo au cours de l'infection à VIH doit être différencié d'une part du prurigo strophulus qui est une affection qui atteint essentiellement les enfants et qui disparaît avec l'âge [81].

Le diagnostic est souvent difficile en cas de forme bulleuse ou impétiginisée.

IV.3.2 Les formes cliniques

IV.3.2.1 Prurigo aigu :

La lésion élémentaire est une séropapule parfois très inflammatoire pouvant aller jusqu'à la formation de bulle. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité aux arthropodes de l'environnement véhiculés notamment par des animaux domestiques. Ces prurigos surviennent surtout chez l'enfant. On ne les confondra pas avec une gale de la pédiculose, une dermatite herpétiforme, une urticaire. Certains prurigos d'allure aigue peuvent correspondre à des réactions cutanées aux médicaments ou être contemporains d'un lymphome hodgkinien ou d'un sida [77].



Figure 45: prurigo aigu dû à des piqûres d'insectes

IV.3.2.2 Prurigo subaigu

Il se caractérise par des lésions si rapidement excoriées qu'il est impossible d'identifier la lésion élémentaire (si elle existe). Ainsi certains cas sont-ils considérés comme des excoriations névrotiques. Les lésions excoriées se situent sur le haut du dos, le visage, le cuir chevelu, le cou, les lombes et les régions facilement accessibles aux grattages.

Elles donnent lieu à des cicatrices dépigmentées. Les paumes et les plantes sont toujours épargnées [77]

IV.3.2.3 Prurigo chronique

Il se caractérise comme la forme subaiguë (avec laquelle les limites sont floues) par des papules excoriées qui siègent cependant de préférence sur la face d'extension des membres, le haut du tronc et les fesses. Là encore paumes et plantes sont épargnées. L'aspect histologique n'est pas spécifique montrant une excoriation bordée d'hyperkératose, d'acanthose modérée, un infiltrat péri vasculaire et périfolliculaire lymphocytaire avec quelques éosinophiles [77].



Figure 46 : Prurigo chronique d'un adolescent : excoriations sans lésions cutanées associées

IV.4 Traitement

IV.4.1 Traitement spécifique [82]

IV.4.1.1 Déparasitant topiques

- **Crotamiton** : Eurax ou Prurex sous la forme crème de 10 à 15 gramme. Posologie : une application biquotidienne par jour.

IV.4.1.2 Les dermocorticoïdes topiques

Les dermocorticoïdes topiques sont utilisés pour faire disparaître les tâches.

Il s'agit essentiellement :

- **Première classe** : Propionate de clobetasol (Dermoveal, Diproléne). Il se présente sous la forme crème ou pommade de 15 à 30 grammes
- **Deuxième classe** : Corticoïdes fluorés les plus utilisés Bétaméthasone (Betneval, Diprosone), corticoïdes non fluorés: (Locatop)
- **Troisième classe** : Classe moyennement puissante illustrée par le Desonide (Locapred)
- **Quatrième classe** : Classe faible illustrée par l'hydrocortisone (Hydracort)

Ils sont utilisés sous la forme crème ou pommade. Leur fréquence d'utilisation serait d'une application biquotidienne sur les lésions.

Leur effet secondaire est essentiellement l'atrophie cutanée.

IV.4.2 Traitement adjuvant:

IV.4.2.1 Les antihistaminiques :

Indiqués dans les cas de prurit exacerbant. Les antihistaminiques bloquant les récepteurs H1 sont les plus régulièrement prescrits, du fait de leur bonne tolérance. Ils sont en fait assez peu efficaces, sinon par leur effet sédatif, pour les plus anciens. La cimétidine ou la ranitidine, qui bloquent les récepteurs H2, ont été essayées seules ou associées aux anti-H1, avec peu d'efficacité également. Un antihistaminique sans action centrale sédatrice n'est en fait utile que si le prurit est dû à l'histamine, comme dans l'urticaire.

- **Hydroxyzine (Atarax) :** se présente sous forme de comprimés dosés à 25 milligrammes ou de sirop dosé à 400 milligramme (1càc: 10 mg ; 1càs : 40 mg). Posologie : chez l'enfant 1mg / kg/j
- **Loratadine (Tirlor) :** Cp de 10 mg, 1Cp /j
- **Cétrizine et ses dérivés (Zyrtec ; Xyzall) :** respectivement Cp de 10 mg et 5 mg. Posologie : 1Cp /j

IV.4.2.2 Les antibiotiques :

Ils sont indiqués dans le cas de surinfection. Toutes les classes d'antibiotiques peuvent être utilisées : l'amoxicilline (Sirop dosé à 250 mg, posologie : 50 à 75 mg /j chez l'enfant), l'érythromycine, la ciprofloxacine, la doxycycline.

L'antibiotique est utilisé pendant une semaine au moins.

IV.4.2.3 Les déparasitants par voie orale :

Systématiques chez tous les patients en générale : Albendazole (Sirop dosé à 200mg). Posologie : 1 flacon de sirop en prise unique à renouveler 1-2 semaines plus tard chez l'enfant.

V. LA VARICELLE

V.1 Physiopathologie [83]

La varicelle est une maladie virale ubiquitaire qui touche pratiquement tout le monde au cours de la vie, la plupart du temps pendant l'enfance, traduisant une infection primaire au virus de la varicelle zona VZV (figure 47).

Après contamination par voie aérienne, l'infection initiale des conjonctives et de la muqueuse respiratoire des voies aériennes supérieures, est suivie d'un premier cycle de réplication virale dans les ganglions lymphatiques (2^{ème} au 3^{ème} jour); puis d'une première virémie (4^{ème} au 6^{ème} jour). Après un deuxième cycle de réplication virale dans le système réticuloendothélial; une deuxième virémie dissémine le virus dans tout l'organisme; ainsi que dans les cellules endothéliales capillaires de la peau; atteignant l'épiderme du 14^{ème} au 16^{ème} jour; avec apparition de l'éruption vésiculeuse.

Les anticorps apparaissent au 5^{ème} jour et sont à leur maximum au 20^{ème}. La varicelle est immunisante, mais malgré la persistance des anticorps pendant plusieurs années, le virus VZV reste à l'état latent dans les ganglions sensitifs des nerfs crâniens et rachidiens.

Le zona est une récurrence localisée par rupture de l'état de latence virale due à des modifications de pathogénicité du virus et/ou de l'immunité cellulaire.

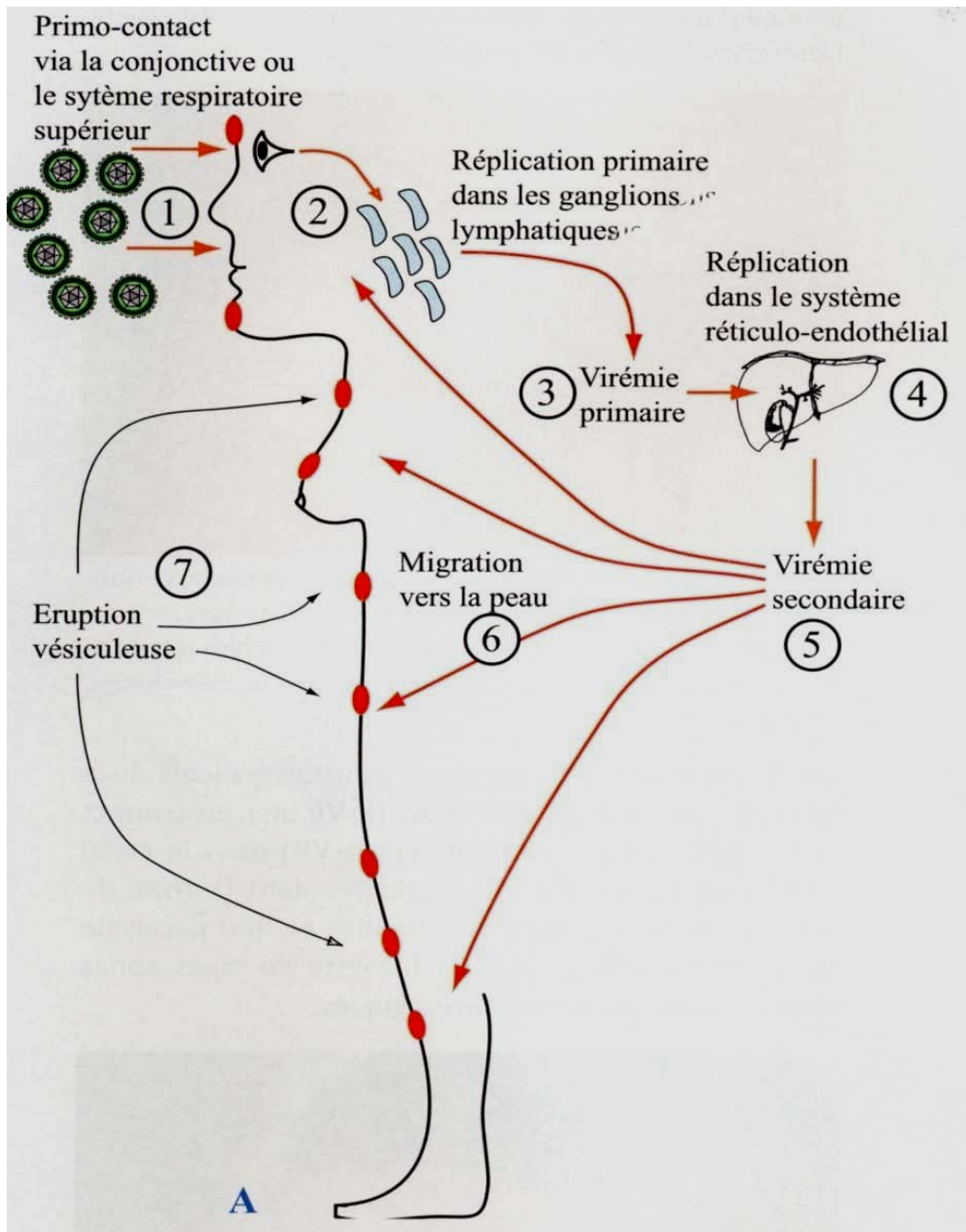


Figure 47 : Infection primaire au virus varicelle zona

V.2. Diagnostic clinique

Le virus se transmet essentiellement par voie respiratoire, par l'intermédiaire des gouttelettes et des sécrétions. Ce mode de transmission est certainement majoritaire, le risque de transmission étant maximal avant la phase éruptive de la maladie [84]. Une transmission aéroportée à distance est possible [85]. La transmission se fait également à partir du liquide contenu dans les vésicules, mais il n'a jamais été possible de l'isoler dans les croûtes [86]. Le virus pourrait également se transmettre indirectement par l'intermédiaire des objets [87]. La transmission du VZV à travers le placenta peut se faire tout au long de la grossesse et le risque de varicelle congénitale, qui est de 2% avant la 24ème semaine, est nul au troisième trimestre de gestation [88].

L'incubation est en moyenne de 14 jours, avec des extrêmes entre 10 et 21 jours. Les prodromes, comportant de la fièvre, des céphalées, des douleurs abdominales, précèdent de 24 à 48 heures le début de l'éruption [84].

L'exanthème débute habituellement dans le cuir chevelu, sur la face ou le tronc. Les lésions cutanées sont constituées de macules érythémateuses qui se transforment en quelques heures en vésicules à contenu clair entourées d'un érythème à contour irrégulier (figure 48, 49). Elles s'accompagnent d'un prurit intense et d'une fièvre modérée, dépassant rarement 38.5°C. En 24 à 48 heures, le contenu des vésicules devient dense, elles s'ombiliquent en leur centre et les croûtes commencent à se former [84].



Figure 48 : Varicelle au début:
Vésicules en «gouttes de rosée» (à droite)



Figure 49 : éruption typique
érythémato-vésiculeuse de la varicelle
(à gauche)

Les lésions cutanées apparaissent par vagues successives qui atteignent le tronc puis les extrémités. De ce fait, il est habituel de constater la présence, chez le même malade, d'éléments d'âges différents. L'atteinte des muqueuses oropharyngées, conjonctivales et génitales est habituelle [84]. (Figure 50,51)



Figure 50: Varicelle établie: lésions d'âges différents, inflammatoires, ombiliquées ou croûteuses (à droite)



Figure 51 : Atteinte muqueuse au cours de la varicelle (à gauche)

La phase évolutive de la maladie, pendant laquelle de nouvelles lésions apparaissent, s'étale habituellement sur 1 à 7 jours. Les formes inapparentes représentent environ 5% des cas, mais il existe des formes très limitées qui ne sont reconnues que dans un contexte épidémique [89]. La maladie se termine par la chute des croûtes qui laisse une dépigmentation transitoire de la peau et parfois des cicatrices, en particulier sur le front [84].

V.3 Prise en charge thérapeutique : Varicelle de l'enfant sain

La varicelle de l'enfant est dans la plupart des cas une maladie bénigne dont le traitement simple, repose essentiellement sur les soins locaux et la prévention des surinfections [90]. De nombreux points concernant la prise en charge de la varicelle font l'objet de discussions, voire de controverses, que la conférence de consensus de 1998 n'a pas encore résolues [91]. En outre, certaines situations ont évolué depuis, notamment concernant les immunoglobulines spécifiques. [84]

V.3.1 Traitement antiviral

Les antiviraux dont l'aciclovir et des molécules apparentées, inhibent l'ADN-polymérase virale, enzyme assurant la réplication de l'ADN. Ce sont des virostatiques qui n'agissent que sur des populations virales en réplication active. Une conférence de consensus (1998) en a précisé les indications qui débordent actuellement celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) [92]. (Tableau 13)

Il n'y a pas lieu de prescrire des antiviraux en cas de varicelle bénigne chez l'enfant [93].

La conférence de consensus a recommandé l'utilisation d'aciclovir par voie veineuse dans les indications suivantes:

- ✓ Femme enceinte dont la varicelle survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement,
- ✓ Varicelle du nouveau-né;
- ✓ Nouveau-né avant toute éruption si la mère a débuté une varicelle 5 jours avant ou 2 jours après l'accouchement;
- ✓ Forme grave de l'enfant de moins de 1 an;
- ✓ Varicelle compliquée, en particulier pneumopathie varicelleuse;
- ✓ Immunodéprimés quelle qu'en soit la cause

	Immunocompétent	Immunodéprimé	Cas particuliers
Varicelle	<p>Pas d'indication dans les formes non compliquées</p> <p>Forme compliquées : ACV IV x 8-10 j 10 mg/kg/8h (AMM) Enfant: 500 mg/m²/8h(AMM)</p>	<p>Selon l'AMM</p> <p>Adulte : 10 mg/kg/8h</p> <p>Enfant ou adulte dénutri : 500 mg/m²/8 h</p> <p>Durée : 8-10 jours</p>	<p>Recommandation hors AMM :</p> <p>-Varicelle du nouveau-né si la mère a eu une varicelle 10 jours avant et 2 jours après l'accouchement :20 mg/kg/ 8 h</p> <p>-Formes graves < 1 an</p> <p>-Varicelle femme enceinte lors de l'accouchement ou formes graves</p>

Tableau 15: Indication des antiviraux: infections VZV (Conférence de consensus Lyon 1998).

V.3.2 Antibiothérapie orale

En cas de varicelle bénigne chez l'enfant, l'antibiothérapie orale n'est administrée qu'en cas de surinfection bactérienne des lésions [84]. Rappelons que les surinfections bactériennes des lésions sont essentiellement liées au *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogènes*. Donc une antibiothérapie anti-staphylococcique et anti-streptococcique (type macrolides) doit être prescrite.

L'amoxicilline-acide clavulanique représente aussi une bonne option [84,92].

V.3.3 Traitement antipyrétique

La fièvre est généralement modérée lors de la varicelle et maximale avant l'éruption. Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, il faut utiliser le paracétamol, l'acide acétylsalicylique étant contre-indiqué en raison des risques de syndrome de Reye, et les AINS du fait de leur rôle potentiellement favorisant des surinfections bactériennes. Le point important est qu'une fièvre élevée au cours de la varicelle doit faire suspecter une surinfection bactérienne, surtout si elle ne s'accompagne pas d'une poussée éruptive. [84]

V.3.4 Antiseptiques et hygiène locaux

Les antiseptiques cutanés possèdent une activité antimicrobienne rapide mais non spécifique. Avec des utilisations répétées, ils réduisent la densité et la diffusion des germes pathogènes à la surface du tégument [93]. À base de divers antibactériens, le meilleur étant probablement la chlorhexidine, ils peuvent être appliqués une fois par jour sous forme de savon, suffisamment dilués et bien rincés à l'eau pour éviter les sensibilisations cutanées. [84]

Pour prévenir la surinfection cutanée, il est conseillé une à deux douches quotidiennes avec un savon ou un pain dermatologique, à privilégier surtout lors des épisodes de macération ou d'hyperthermie. Il vaut mieux éviter les bains qui favorisent ce phénomène de macération cutanée.

V.3.5 Traitement antihistaminique

Le traitement du prurit repose sur l'emploi des antihistaminiques H1. Le traitement de ce symptôme permet de limiter les complications infectieuses secondaires aux lésions de grattage. De simples conditions d'hygiène permettent d'éviter la macération et le prurit et les ongles doivent être coupés courts.

Un traitement oral par des antihistaminiques H1 peut être prescrit, en préférant ceux qui ont une action sédatrice : hydroxyzine (Atarax®) sirop à la dose de 1 mg/kg/jour et dexchlorphéniramine (Polaramine®) sirop à la posologie de 2 à 4 mg/jour (chez le nourrisson de 0,5 à 1 mg/jour) en 2 à 4 prises.

V.3.6 Eviction scolaire

L'homme est le seul réservoir du virus, la contamination se fait essentiellement par les voies aériennes supérieures et plus exceptionnellement par contact avec le liquide des vésicules. Il s'ensuit une brève virémie expliquant la possibilité du passage du virus à travers le placenta et la possible contamination du fœtus. La varicelle est endémique et évolue par poussées épidémiques, surtout en hiver et au printemps. [92]

La grande contagiosité de la varicelle s'explique par le fait qu'elle atteint surtout l'enfant d'âge scolaire. La contagiosité débute 48 heures avant l'éruption et se prolonge jusqu'au 6^{ème} jour de l'éruption. [92]

En collectivité, la varicelle est un motif traditionnel d'exclusion. Cependant, la portée de cette mesure est limitée, la transmission s'effectuant majoritairement dans les 1 à 2 jours précédant l'éruption [84]. De ce fait, le conseil supérieur d'hygiène publique de France ne recommande pas l'exclusion des collectivités des enfants atteints de varicelle, tout en rappelant que la fréquentation d'une collectivité à la phase aiguë d'une maladie infectieuse n'est pas souhaitable [94].

VI. AUTRES INDICATIONS

VI.1 Toxidermies :

Le terme de "Toxidermie" est défini comme étant l'ensemble des réactions cutanées liées à l'administration systémique d'un médicament, ce qui exclut les effets secondaires des topiques [95].

Les toxidermies chez l'enfant sont moins fréquentes que chez l'adulte et elles ont parfois des expressions cliniques particulières.

Le traitement de référence des toxidermies est l'identification et l'arrêt du médicament responsable. Dans la pratique, la prescription d'anti-H1 dans cette indication est assez répandue, l'objectif étant de limiter le prurit. On ne retrouve aucune étude dans la littérature permettant de justifier l'utilisation des anti-H1 en dehors du cadre des toxidermies « urticariennes ». [15]



Figure 52: Urticaire médicamenteux chez un enfant de 5 ans après prise de Néomox®.

VI.2 Les réactions provoquées par les piqûres de moustiques : [15]

La salive injectée par la femelle lors de sa piqûre peut entraîner des réactions. La loratadine [96], l'ébastine [97], et la cétirizine [98] ont fait la preuve de leur efficacité versus placebo pour la prévention de ces réactions chez l'enfant et chez l'adulte. Toutefois, lors d'une étude comparative menée entre ces trois molécules, seules la cétirizine et l'ébastine ont permis de réduire l'œdème et le prurit de façon significativement supérieure au placebo [99].



Figure 53 : éruption secondaire à une piqûre de puces chez un adolescent



Conclusion



La recherche pharmacologique s'est très tôt intéressée à l'histamine et 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 1^{ère} 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 80, les antihistaminiques H1 de 2^{ème} 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 la quasi absence de leurs effets secondaires et d'un meilleur profil pharmacocinétique.

À côté du blocage des récepteurs H1, des propriétés d'inhibition d'autres paramètres de l'inflammation allergique (cellules ou médiateurs) ont pu être démontrées pour certains d'entre eux. L'intérêt de ces propriétés associées à l'effet antihistaminique reste à évaluer en clinique.

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.

D'autres dermatoses prurigineuses de l'enfant font recours au antihistaminiques comme élément habituel du traitement, c'est le cas de : la mastocytose cutanée, le prurigo strophulus, la varicelle ainsi que d'autres indications particulières.

Toutefois, leur prescription chez l'enfant reste limitée.

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



Résumés



RESUME

Titre : Place des antihistaminiques dans la dermatologie pédiatrique

Auteur : Mlle BABA Aicha

Directeur : Pr JABOURIK F.

Mots clés : antihistaminiques-mode d'action-indications-peau-enfant

Les antihistaminiques sont des médicaments qui permettent de réduire ou d'éliminer les effets de l'histamine, par modulation négative de ses récepteurs.

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 H1, en se fixant sur les récepteurs H1, inhibent l'activité intrinsèque de ces récepteurs témoignant d'une propriété d'agonisme inverse.

Au niveau de la peau, leur action se fait sentir au niveau des vaisseaux périphériques en s'opposant à la vasodilatation et à la perméabilité capillaire : la triade de Lewis : érythème, œdème et prurit.

On distingue deux générations d'antihistaminiques H1. Les molécules récentes qui se différencient par une meilleure spécificité vis-à-vis des récepteurs et une moindre capacité à franchir la barrière hémato-méningée, contrairement aux premières molécules, origine d'effets secondaires sédatifs limitant ainsi leur prescription chez l'enfant.

En dermatologie pédiatrique, les antihistaminiques H1 sont de prescription courante.

Ils sont utilisés dans le traitement de l'urticaire aiguë, mais ils sont moins efficaces lorsque la crise est étendue, et en présence de signes de gravité. Dans l'urticaire chronique les antihistaminiques H1 occupent la première place, pouvant s'associer aux antihistaminiques H2 en cas d'échec.

Dans la dermatite atopique, l'utilisation des antihistaminiques répond à l'indication du prurit, mais leur intérêt est entravé par des effets secondaires d'une prise au long cours. Ils constituent par contre un traitement clé dans la mastocytose cutanée, pour bloquer la libération d'histamine par action sur les récepteurs mastocytaires.

D'autres dermatoses infantiles font appel également aux antihistaminiques, notamment la varicelle et le prurigo, mais leur apport n'est que symptomatique, afin de soulager le prurit et son retentissement sur la qualité de vie.

SUMMARY

Title: The role of antihistamines in the pediatric dermatology

Author: BABA Aicha

Director: Pr Jabourik F.

Keywords: Antihistamines-mechanism of action-indications-skin-child

Antihistamines are drugs that reduce or eliminate the effects of histamine, by negative modulation of its receptors.

In the custom use, the antihistaminic term only refers to the histamine receptors antagonists, mainly the H1 receptors, called H1 antihistamines.

H1 antihistamines, by binding to H1 receptors, inhibit the intrinsic activity of these receptors indicating an inverse agonism property.

At the skin level, their action is felt at the peripheral vessels level by opposing the vasodilatation and the capillary permeability: The triple response of Lewis: erythema, oedema and pruritus.

We distinguish two generations of H1 antihistamines. Recent molecules that differ by better specificity for receptors and reduced ability to cross the blood-brain barrier, unlike the first molecules, original sedative side effects limiting their prescription in children.

In pediatric dermatology, H1 antihistamines are commonly prescribed. They are used in the treatment of acute urticaria, but they are less effective when the crisis has spread, and in the presence of gravity waves. In chronic urticaria H1 antihistamines occupy exclusively the first place, may be associated with H2 antihistamines in case of failure.

In atopic dermatitis, the use of antihistamines responds to the indication of the pruritus, but their interest is hampered by side effects of long-term treatment. However, they are a key treatment in cutaneous mastocytosis, to block the release of histamine action on mast cell receptors.

Other childhood dermatoses use also antihistamines, including chickenpox and prurigo, but their contribution is only symptomatic to relieve the itching and its impact on quality of life.

ملخص

العنوان : مكانة مضادات الهيستامين في طب الأمراض الجلدية للطفل

الكاتبة : الأتسة بابا عائشة ،

المشرفة : استاذة فاطمة جابوريك

الكلمات الأساسية : مضادات الهيستامين ، آلية العمل، حالات الوصف، الجلد ، الطفل

مضادات الهيستامين هي الادوية التي تقلل أو تزيل آثار الهيستامين، من خلال تعديل سلمي لمستقبلاته .

في الاستعمال الشائع ، يشير مصطلح مضادات الهيستامين، الى المضادات التي تمنع عمل مستقبلات الهيستامين من النوع الأول خصوصا، و تسمى مضادات الهيستامين من النوع الأول.

إن مضادات الهيستامين من النوع الأول عن طريق ارتباطها بمستقبلات الهيستامين تمنع النشاط الداخلي لهذه

المستقبلات، مما يشير إلى خاصية التنبيه العكسي.

على مستوى الجلد تقوم بمعارضة توسع الأوعية الدموية وتمنع زيادة نفاذيتها : الاستجابة الثلاثية للويس : حمamy ، ودمة وحكة.

هناك جيلين من مضادات الهيستامين من النوع الأول ، الجزئيات الحديثة تتميز بخصوصية أفضل اتجاه مستقبلات الهيستامين ، وامكانيات أقل لعبور حاجز الدم بالدماغ ، على اختلاف الجزئيات الأولى ، المتسببة في أعراض جانبية محفزة للنعاس ، مما يحد وصفها لدى الاطفال .

في طب الأمراض الجلدية عن الطفل يعد وصف مضادات الهيستامين شائع فهي تستعمل من جهة لعلاج الشرى الحاد ، إلا أنها أقل فعالية عند انتشار النوبة ، وبحضور علامات الخطورة.

في الشرى المزمن ، مضادات الهيستامين تحتل المقام الاول في العلاج كما يمكن وصفها مع مضادات الهيستامين من النوع الثاني في حالة الفشل .

في التهاب الجلد التأتبي إن استخدام مضادات الهيستامين يمكن من السيطرة على الحكة إلا أن فائدتها محدودة بسبب الآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج على المدى الطويل .

على العكس فإن مضادات الهيستامين تعتبر العلاج الرئيسي لمرض كثرة الخلايا البدنية الجلدية ، حيث انها تمنع إفراز الهيستامين من خلال تأثيرها على المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا البدنية.

تستعمل مضادات الهيستامين لعلاج أمراض جلدية أخرى عند الطفل بما فيها الحماق والحكاك إلا ان مساهمتها تتجلى فقط في علاج الاعراض بالتخفيف من الحكة وتأثيرها على جودة الحياة .



Bibliographie



- [1] [M. Vigan / Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 (2004) 120–124
- [2] **Anagnostou K, et al.**, The use of antihistamines in children, *Pediatrics and Child Health* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2016.02.006> page 1
- [3] **Serge BONFILS, Bernard HALPERN**, « HISTAMINE », *Encyclopædia Universalis* [en ligne]
- [4] **Durand Delphine**, thèse : peau du nouveau-né et du nourrisson: conseils à l'officine (2003)
- [5] **L. GALOPPIN**, revue française d'allergologie : l'histamine (1997)
- [6] Betsalel Toledano, COURS N°5: Les Récepteurs de L'Histamine et de la Sérotonine. (2012)
- [7] **Mathieu Simmon Michel**, thèse : intoxication histaminique : le scrombrotoxisme (2004) page 30
- [8] **Dr Richard SAWADOGO**, Cours de Pharmacologie PH3, Médecine3/ UFR-SDS/ Université de Ouagadougou
- [9] **M. Vigan** / Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 (2004) 120–124,
- [10] **Caroline GAUVIN**, thèse : 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] **C. GAUDY-MARQUESTE, J.-J. GROB, M.-A. RICHARD** : Les anti-H1 en pratique dermatologique, *Ann Dermatol Venereol* (2015) page 440
- [12] **Pascal Demoly**, Rhinite allergique et polypose nasosinusienne (2005) pages 124, 125
- [13] **Brunet D, Rufin P, Paty E, Scheinmann P**. Exploration clinique. Tests cutanés. In : Paupe J, Scheinmann P, de Blic J. Eds. *Allergologie pédiatrique*, 2^{ème} édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1994. p. 131-6.
- [14] **Monroe EW, Daly AF, Shaloub RF**. Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* (1997); 99: s798-s806
- [15] **C. GAUDY-MARQUESTE, J.-J. GROB, M.-A. RICHARD** : Les anti-H1 en pratique dermatologique, *Ann Dermatol Venereol* (2015) page 443-447
- [16] **A. PRADALIER, D. VINCENT, d. DRY**. Vues actuelles sur les antihistaminiques anti-H1 ; *Rev.]r. Allergol.*, 1988, page 320
- [17] **Lawrence CM, Byrne JP**. Eczematous eruption from oral diphenhydramine. *Contact Dermatitis* 1981;7:276-7.
- [18] **Tella R, Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P**. Urticaria to cetirizine. *J InvestigAllergol Clin Immunol* 2002;12:136-7.
- [19] **Assouere MN, Mazereeuw-Hautier J, Bonafe JL**. Toxidermie à deux antihistaminiques ayant une parenté chimique : la cétirizine et l'hydroxyzine. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:129 5-8.

- [20] **Pionetti CH, Kien MC**, Alonso A. Fixed drug eruption due to loratadine. *Allergol Immunopathol (Madr.)* 2003; 31:291-3.
- [21] **G. Dutau I*, P. Micheau 1, A. Didier 2, F. Rancé ~, F. Brémont ~, M. Murriss-Espin 2.** Traitement de l'asthme de l'enfant : actualités et perspectives : Antihistaminiques H1. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001 ; 41 : 74-84
- [22] **B. Mortemousque, F. Stoesser** ; Conjonctivites allergiques. *Encycl Méd Chir*, 21-130-E-10 2007
- [23] **Mme. Mariem ICHAR**, thèse : urticaire chez l'enfant démarche : Diagnostic et traitement (2014) pages 67-68. Faculté de médecine et de pharmacie –rabat
- [24] **M. Dumoulin, K. Martin, K. Titier, M. Molimard, N. Moore.** Cardiotoxicity of second generation antihistamines. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 46 (2006) 392–401
- [25] **EZZINE Samia**, thèse : Pharmacocinétique et effets cardiaques de la diphenhydramine chez des volontaires à haute ou faible activité du Cyp2d6 page 49. Faculté de pharmacie université Laval janvier 1999
- [26] **Nicolas JM.** The metabolic profile of second generation antihistamines. *Allergy* 2000; 55: 46-52.
- [27] **Wrighton SA, Stevens JC.** The human hepatic cytochrome P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22: 1-21.
- [28] **Halpern B.** Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des antiallergiques. *Arch Int Pharmacodynamic* 1942; 68: 339–407.

- [29] **A. Nosbaum**, **F. Augeya**, **J.-F. Nicolasa**, **F. Bérarda**. Physiopathologie de l'urticaire et approches thérapeutiques. Service d'allergologie et d'immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite, France : 2010.
- [30] **Hennino A, Berard F, Guillot I, Saad N, Rozieres A**, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*: 2006. 30(1):3–11.
- [31] **Wang F, Tang H, Xu JH, Kang KF**. Activation of the blood coagulation cascade s involved in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*: 2009. 123(4):972–3 [author reply 3-4].
- [32] **Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A**. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg med*: 2009. 1.
- [33] **[32] Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M**. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy*: 2008. 63(2):176–80.
- [34] **Boralevi, Pr Franck**. Urticaires de l'enfant. Unité de Dermatologie Pédiatrique
- [35] **Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al**. *guideline: definition, classification and diagnostic of urticaria*. *ALLERGY*: 2009.64:1417-26.
- [36] **[36] Wright AL, Minford A**. *Urticaria and Hidden Salicylates*. *Pediatr Dermatol*: 1999.16:6463-4.
- [37] **Harris A, Burge SM, George SA**. *Solar Urticaria in an infant*. *Br J Dermatol*: 1997. 136:105-7.

- [38] **Gaudy-Marqueste C, Richard M-A, Grobb JJ.** Traitement des urticaires. Traité d'allergologie. Paris: Flammarion : 2003. P .1089-104.
- [39] Le dictionnaire, 79^{ème} édition. Paris: VIDAL : 2003.
- [40] **Allergies** cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte urticaire et oedème de Quincke. Ann Dermatol Venerol : 2005. 132-7S71-7S78.
- [41] **D.Hamel-Teillac.** Les urticaires chroniques de l'enfant. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique : 2004. 44,108-111.
- [42] **Simons FE, Sussman GL, Simons KJ.** Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1995; 95:685-93.
- [43] **Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, Newton J, Kennedy CT, Hindley F, et al.** Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-center randomized double-blind study. Br J Dermatol 1987; 117:81-8.
- [44] **Tharp MD.** Chronic urticaria: pathophysiology and treatment approaches.
J Allergy Clin Immunol 1996; 98:S325-S30
- [45] **Ludmila Couturier,** La dermatite atopique : un sujet de controverses Société française de dermatologie ; journées dermatologiques de Paris ; journées infirmières de Bichat 2004
- [46] **M KRASTEVA et all.** Physiopathologie de la dermatite atopique. Ann Dermatol Venerol. Physiopathologie cutanée 1998; 125:785-9.

- [47] **J.-M. Bonnetblanc**, Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite atopique (CEDEF1, 2). *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) 135S, F80—F87
- [48] **Mark Boguniewicz, Donald Y.M. Leung** Atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, volume 117, issue 2, supplement 2. February 2006, pages S475-S480
- [49] **Amal MOHATTANE**, thèse : dermatite atopique périorificielle de l'enfant (2009)
Faculté de médecine et de pharmacie -rabat-
- [50] **D. A. Moneret-Vautrin**. L'allergie alimentaire dans la dermatite atopique: association ou implication pathogénique? The pathogenic role of food allergy in atopic dermatitis. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, volume 42, Issue 4, June 2002, Pages 425-432
- [51] **J.-M. Chavigny**. Place de l'éducation thérapeutique dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, volume 132, supplement 1, January 2005, pages 116-120
- [52] **Thomas Jung, Georg Stingl**. **Atopic dermatitis**: Therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, In Press, Corrected Proof, available online 6 November 2008
- [53] **François LAUNAY, Jean-François STALDER, Séverine DERBRÉ** : Prise en charge officinale de la dermatite atopique page 7. *Actualités pharmaceutiques ; Supplément formation au n° 534 ; 1^{er} trimestre 2014*

- [54] **CHIAVERINI, C.** Quels sont les moyens de prévention des poussées et les mesures adjuvantes de la dermatite atopique de l'enfant ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 243-266.
- [55] **DOROSZ, P., VITAL DURAND, D. et LE JEUNNE, C.** Guide pratique des médicaments. 32e éd. Paris: Maloine, 2013. 1878 p.
- [56] Vidal 2013 Le Dictionnaire, 89ème édition. Issy-Les-Moulineaux: Editions Vidal, 2013. p. 2740.
- [57] **Meddispar.** Médicaments à dispensation particulière. [Citation: 7 mars 2014]. <http://www.meddispar.fr/Medicaments/PROTOPIC-0.03T1/>
- [58] Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française, Dermatite atopique : diagnostic, évolution, traitement page 16 (2010-2011)
- [59] **Hartmann K, Henz BM.** Mastocytosis. Recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001;144:682-95.
- [60] **B Flageul :** Mastocytose cutanée. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2006. Pages 1-8
- [61] **Fain O, Stirnemann J, Eclache V, et al.** Les mastocytoses systémiques. *Presse Med* 2005;34:681-7.
- [62] **Valent P, Horny HP, Escribano L, et al.** Mastocytosis. Pathology, genetics, and current options for therapy. *Leukemia Lymphoma* 2005;46:35-48.
- [63] **Arock M. Mastocytoses.** Classification, diagnostic biologique et traitement. *Ann Biol Clin* 2004;62:657-69.

- [64] **B. LABELLE**, service de dermatologie et vénéréologie, Pr J.-P. Denoeux, CHU hopital Sud. Journal de PEDIATRIE et de PUIERICULTURE n 6-(1992) pages 323-329
- [65] **FINE JD.** - Mastocytosis. Int J Dermatol, 1980, 19, 117-23.
- [66] **SONBERGAARD J, ASBOE-HANSEN G.** - Mastocytosis in childhood. Pediat Dermatol, Happle R and Grosshans E, Edit, 1987, Springer- Verlag Berlin Heidelberg, 148-54.
- [67] **Bodemer C., Cambazard F.** Mastocytoses de l'enfant. Dermatologie pédiatrique. 2012.
- [68] **Altiner A, Tzu J, Patel R, Meehan S, Sanchez M.** Telangiectasia macularis eruptivaperstans. Dermatol Online J. 2011;17:7.
- [69] **Lange M, Nidoszytko M, Nidoszytko B, Lata J, Trzeciak M, Biernat W.** Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. J Eur AcadDermatol Venereol. 2012;26:1565-71.
- [70] **S. Barete** : les mastocytoses. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2014) 141 page 708
- [71] **Georgin-Lavialle S, Barete S, Suarez F, Lepelletier Y, Bode-mer C, Dubreuil P, et al.** Actualités sur la compréhension et le traitement des mastocytoses systémiques. Rev Med Interne 2009;30:25—34.
- [72] **Pardanani A.** How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). Blood 2013.

- [73] **Marie-lorraine Del Genini** : mutation du gène codant pour le récepteur c-kit au cours d'une mastocytose de système : un cas exceptionnel révélé par une érythrodermie et une papillomateuse cutanée, thèse en 2005, page
- [74] **Barton J, Lavker RM, Schechter MM , Lazarus GS.** Treatment of urticaria pigmentosa with corticosteroids. Arch Dermatol 1985; 121 : 15-16-23.
- [75] **AHOGOC ; SANGARE A ; YOBOUE P ; BAMBA V ; KALOGA M ; GBERY I ; KANGA JM ; SOCADJO T.** Aspects épidémiologiques et étiologiques sur peau noire à Abidjan, Côte d'ivoire. Centre de dermatologie du CHU Treichville Abidjan, Côte d'ivoire. MédAfri Noire 2008-55(6).
- [76] **MAYE A.** Dermatologie sur peau noire. Doin, Groupe LiaisonsEd, 2000, 206P.
- [77] **PRINS C ; SAURAT J-H** Dermatologie et infections sexuellement transmissibles Saurat 4eme Edition Masson, Paris 2004, Page 997- 1000
- [78] **SISSOKO G.** Etude des dermatoses inflammatoires et prise en charge des prurigos dans le service de dermatologie vénéréologie du CNAM (Ex : Institut Marchoux) Bamako, MALI. TheseMed: Bamako 2008 N°08-M-330
- [79] **BARBAUD.A.** Prurigo Strophulus. Thérapeutique, dermatologie, médecine- science. Editions Flammarion © 2001
- [80] **PRIGENT F.** Consultation de dermatologie, Hôpital Saint Michel, 33 rue Olivier –de serres. 75 015, Paris, France. 2003 Edition Scientifique et Médicale Elsevier SAS

- [81] **Pitche P; Bakonde B; Tidjani O; Tchangai Walla.** Le prurigo au cours du SIDA en milieu hospitalier à Lomé. MédAfri Noire 1997, 44 (1)
n charge des prurigos dans le service de dermato-venereologie du cnam (ex institut marchoux) ; Bamako(mali) pages 37-39 (2007-2008)
- [82] **Gassaga Sissoko.** thèse : aspects epidemio-cliniques et prise en charge des prurigos dans le service de dermato-venereologie du cnam (ex institut marchoux) ; Bamako(mali) pages 37-39 (2007-2008)
- [83] **Hasna EL KHIRAOUI.** Thèse : Enquête sur la prise en charge de la varicelle de l'enfant auprès des médecins généralistes de la région de Béni Mellal (2014) page 25
- [84] **D.Floret.** Varicelle de l'enfant. Ped Mal Infect 2006; 4-310-B-20
- [85] **TL.Gustafon, GB.Lavelly, ER.Brawner, RH.Hutcheson et al.**An outbreak of airborne nosocomial varicella. Pediatrics 1982; 70:550-6.
- [86] **DA.Moore, RS.Hopkins.** Assessment of a school exclusion policy during a chickenpox outbreak. Am J Epidemiol 1991; 133: 1161-7.
- [87] **A.Friede, PW.Caroll, RM.Nicola, MW.Oberle et al.** Anonyme varicella in CDC prevention guidelines. Washington: center disease control 1997; 968-81.
- [88] **R.Laurent.** Varicelle-zona. EMC-Med 2005, 2: 276-283.
- [89] **AH.Ross.** Modification of chickenpox in family contacts bay administration of gamma globulin. N Engl J Med 1962; 267: 369-76.

- [90] Traitements symptomatiques locaux et généraux de la varicelle et du zona (en dehors des antalgiques et des antiviraux).
Med Mal Infect 1998; 28 (no special): 810-6.
- [91] 11^{ème} conférence du consensus en thérapeutique : prise en charge des infections A VZV-Lyon 25 Mars 1998.
Med Mal Infect 1998; 28 (no special): 692-712.
- [92] **JM.Bonnetblanc.** Item 84-Infections à herpes virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : varicelle Et zona. Ann Dermatol Venerol 2012: 139, A22-A28.
- [93] **L.Bajijou, M.Bouskraoui.**
Enquête sur la prise en charge de l'impétigo auprès des médecins généralistes. Thèse de medecine no 42:2010.
- [94] Conseil supérieur d'hygiène publique de France.
Guide des conduites à tenir en cas de maladie transmissible dans une collectivité d'enfants. Mars 2003.
- [95] **EFSTATHIOS R, DIMINITROS G. BALATSOURAS B et al.**
Drug eruptions in children with ENT infections Int J of Pediatr. 2006;
70: 53-57
- [96] **Karppinen A, Kautiainen H, Reunala T, Petman L, Reunala T, Brummer-Korvenkontio H.** Loratadine in the treatment of mosquito-bitesensitive children. Allergy 2000; 55:68-71.

- [97] **Karppinen A, Petman L, Jekunen A, Kautiainen H, Vaalasti A, Reunala T.** Treatment of mosquito bites with ebastine: a field trial. *Acta Derm Venereol* 2000;80:114-6.
- [98] **Reunala T, Lappalainen P, Brummer-Korvenkontio H, Coulie P, Palosuo T.** Cutaneous reactivity to mosquito bites: effect of cetirizine and development of anti-mosquito antibodies. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 617-22.
- [99] **Karppinen A, Kautiainen H, Petman L, Burri P, Reunala T.** Comparison of cetirizine, ebastine and loratadine in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. *Allergy* 2002;57:534-7.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

مكانة مضادات الهيستامين في طب الأمراض الجلدية للطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : عائشة بابا

المزودة في: 16 مارس 1990 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات الهيستامين - آلية العمل - حالات الوصف - الجلد - الطفل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: زكية البرنوصي

أستاذة في علم التشريح الدقيق