

HISTAMINE

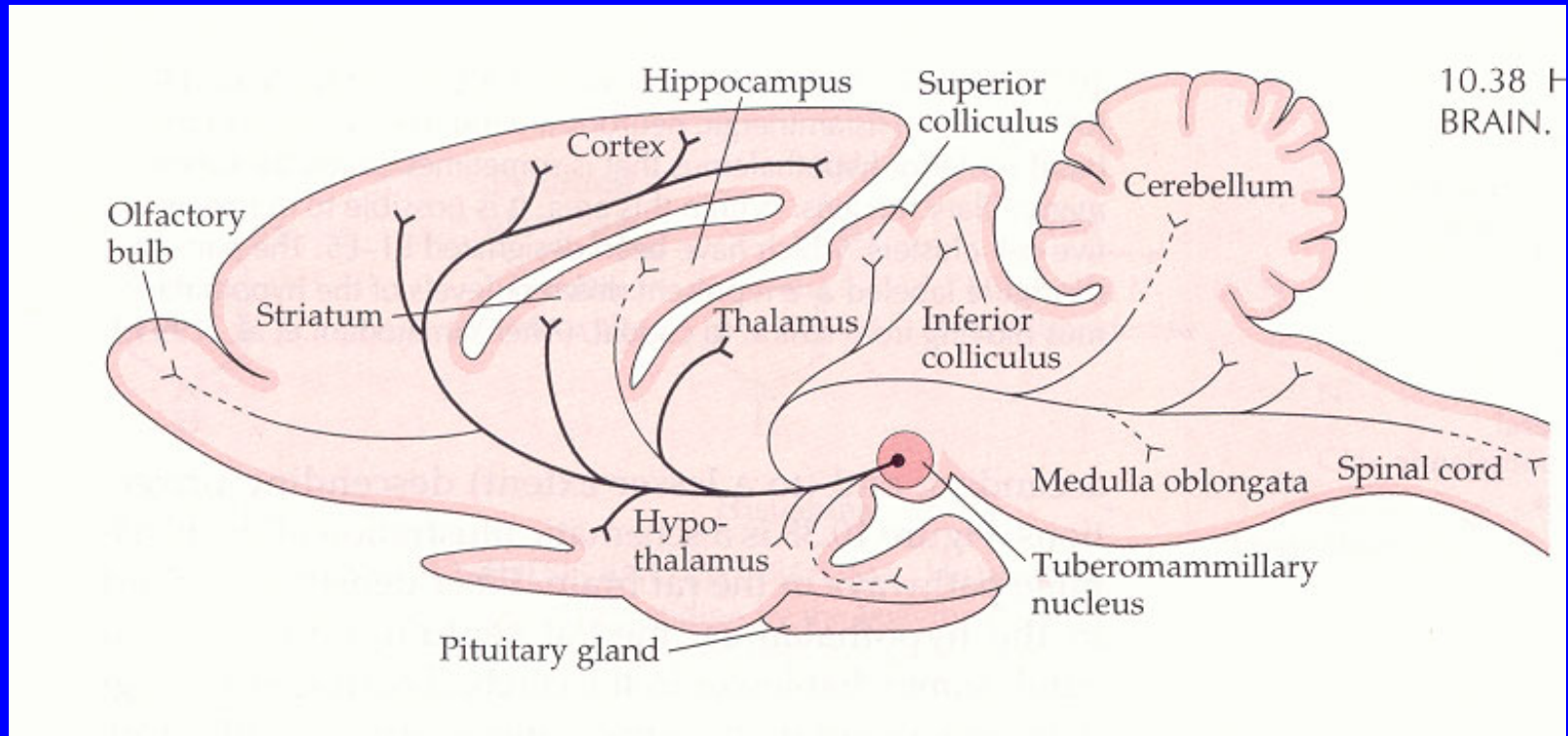
HISTAMINE

VOIES HISTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE
SYNTHESE - DEGRADATION
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR HISTAMINERGIQUE

SYSTEME HISTAMINERGQUE

LOCALISATION



Localisation principale ~ hypothalamus ventro-postérieur

Récepteurs H1: essentiellement ~ hypothalamus

Récepteurs H2: essentiellement ~ striatum

HISTAMINE

VOIES HISTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR HISTAMINERGIQUE

SYSTEME HISTAMINERGIQUE - POTENTIALITES PHARMACOLOGIQUES

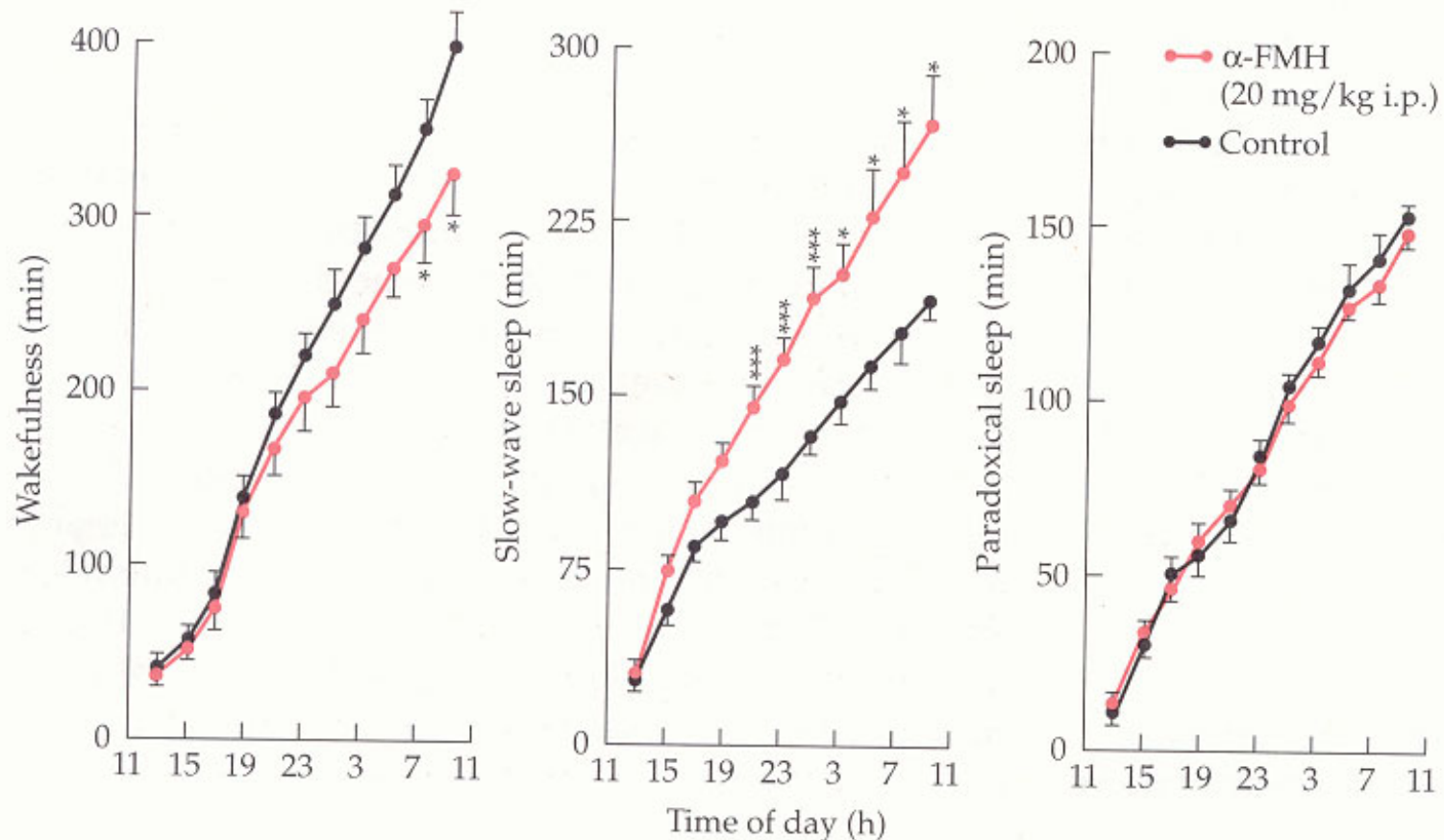
Beaucoup de médicaments utilisés dans le traitement des désordres psychiatriques ont une activité anti H₁

- antidépresseurs : *doxépine*
amitryptilline
miansérine
- neuroleptique : *chlorpromazine*
fluophenazine
thioridazine

ACTIONS DE L'HISTAMINE

- bronchoconstriction
important chez le cobaye mais sous rétrocontôle
H₂ chez l'homme
- action au niveau du coeur
↑ rythme cardiaque
↑ rorce de contraction cardiaque
- ↑ de la sécrétion d'HCl
(cellules pariétales de l'estomac)
- neurotransmission
réactions d'éveil
nausées, vomissement

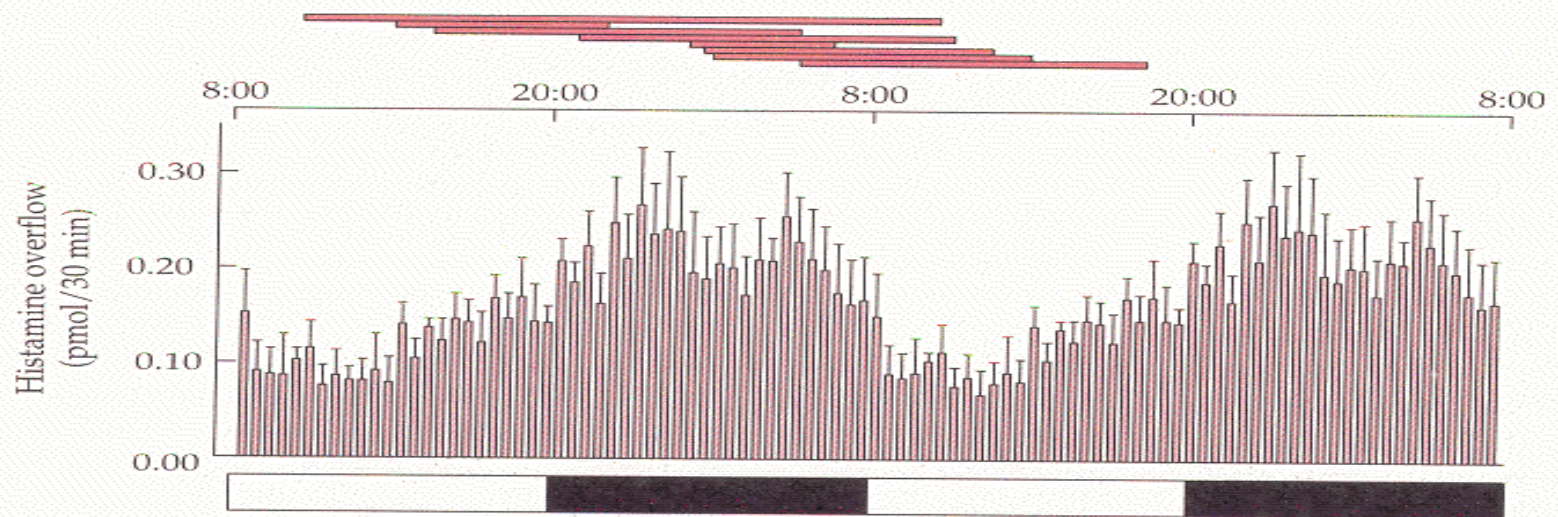
HISTAMINE - SOMMEIL/ VEILLE



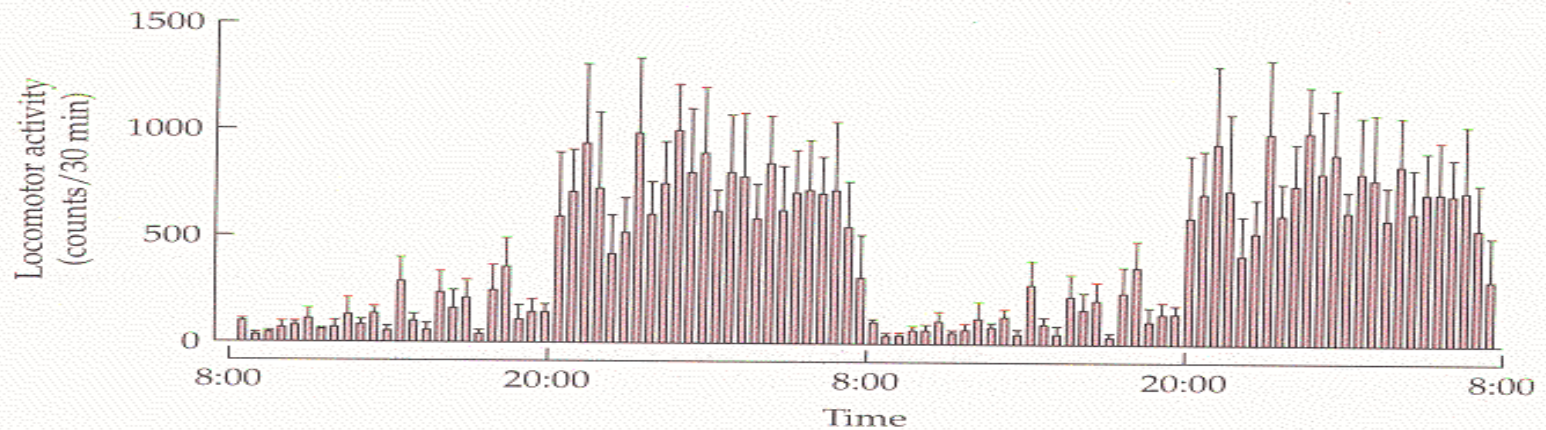
α -FMH: α -fluoromethyl-L-histidine
inhibiteur irréversible de l'histidine décarboxylase
(impliqué dans la synthèse de l'histamine)

HISTAMINE OVERFLOW AND LOCOMOTOR ACTIVITY

(a)



(b)



HISTAMINE

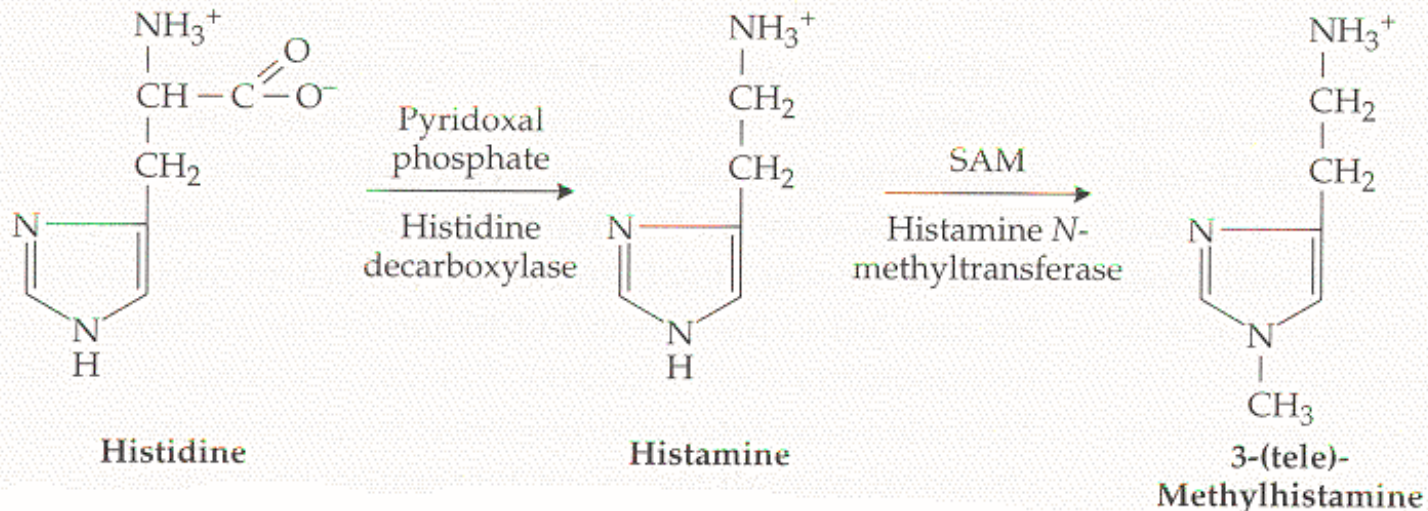
VOIES HISTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

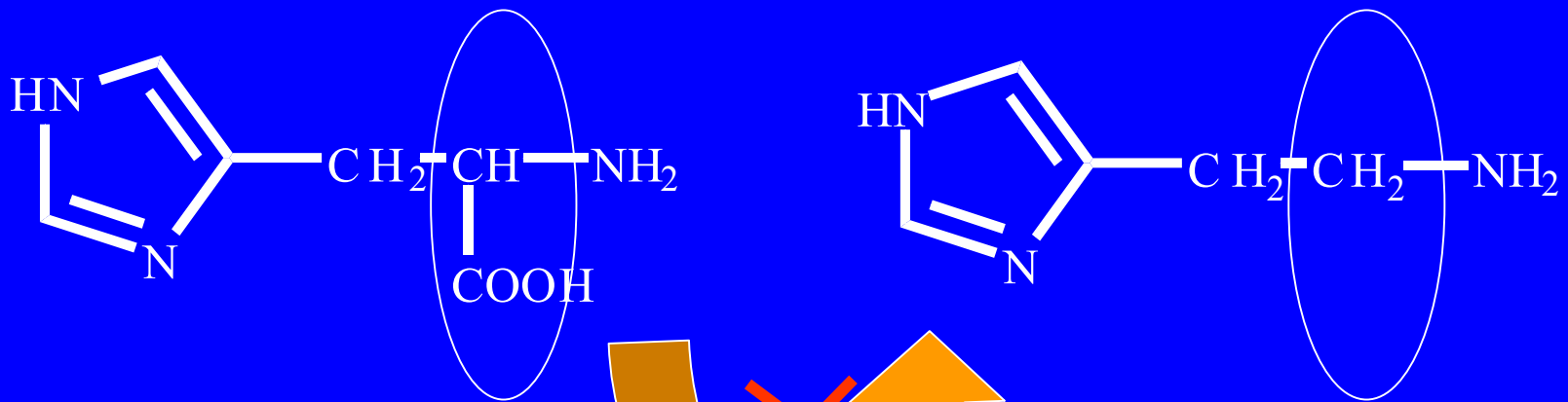
SYNTHESE - DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR HISTAMINERGIQUE

HISTAMINE - SYNTHESIS - DEGRADATION



De l'histidine à l'histamine ...



L-histidine décarboxylase

tritoqualine

Premier inhibiteur
de l'action de l'histamine
commercialisé en France
(HYPOSTAMINE ®)

HISTAMINE

VOIES HISTAMINERGIQUES

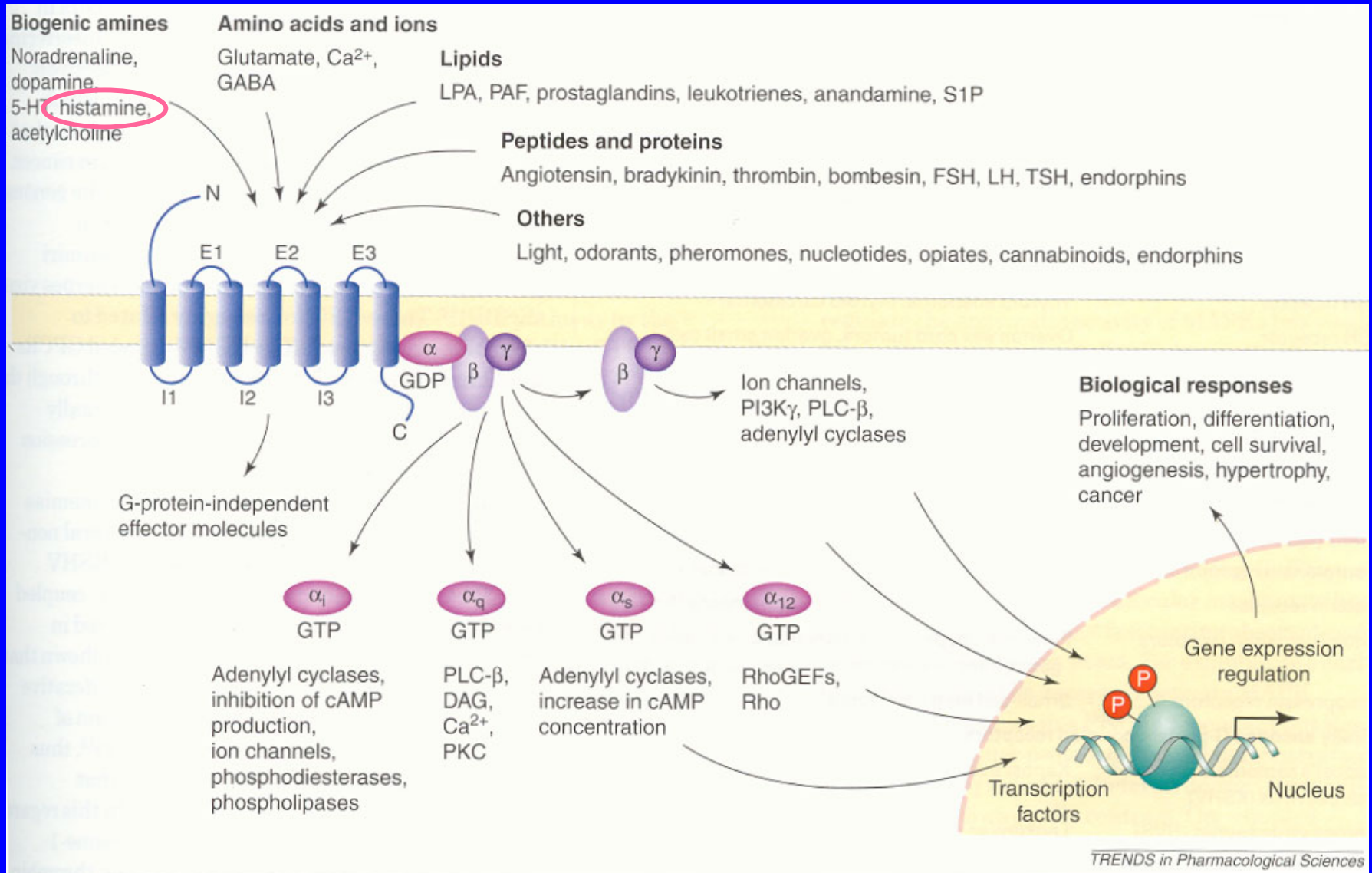
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE HISTAMINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR HISTAMINERGIQUE

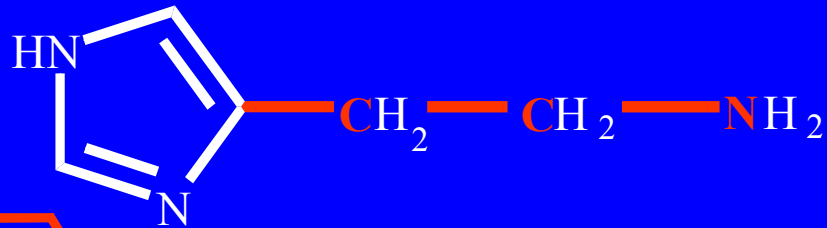
G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS DIVERSITY



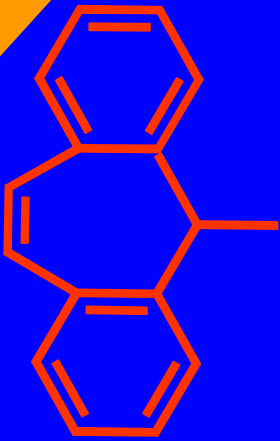
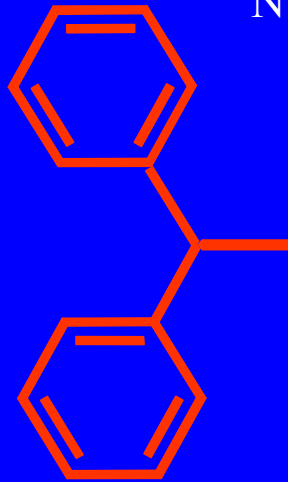
HISTAMINE ET RECEPTEURS

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac Estomac	SNC Poumons,	SNC	
Transduction du signal	Protéine G q/n ↑ IP3 et DAG	Protéine Gs ↑ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc
Intérêt	Allergie	Secrétion acide Réponse inflammatoire		

De l'histamine aux anti-histaminiques ...



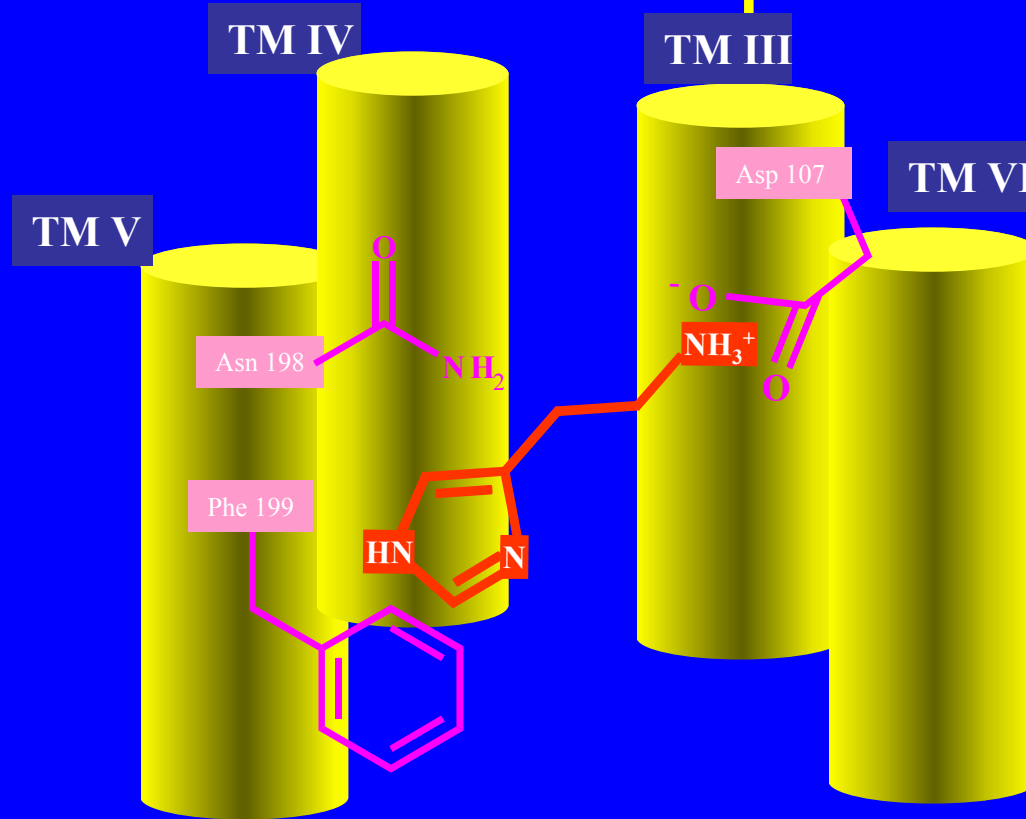
début vers les années 1940...



Construire deux cycles aromatiques,
ou un système rigide
(tricycliques)

→ tous les antihistaminiques H1

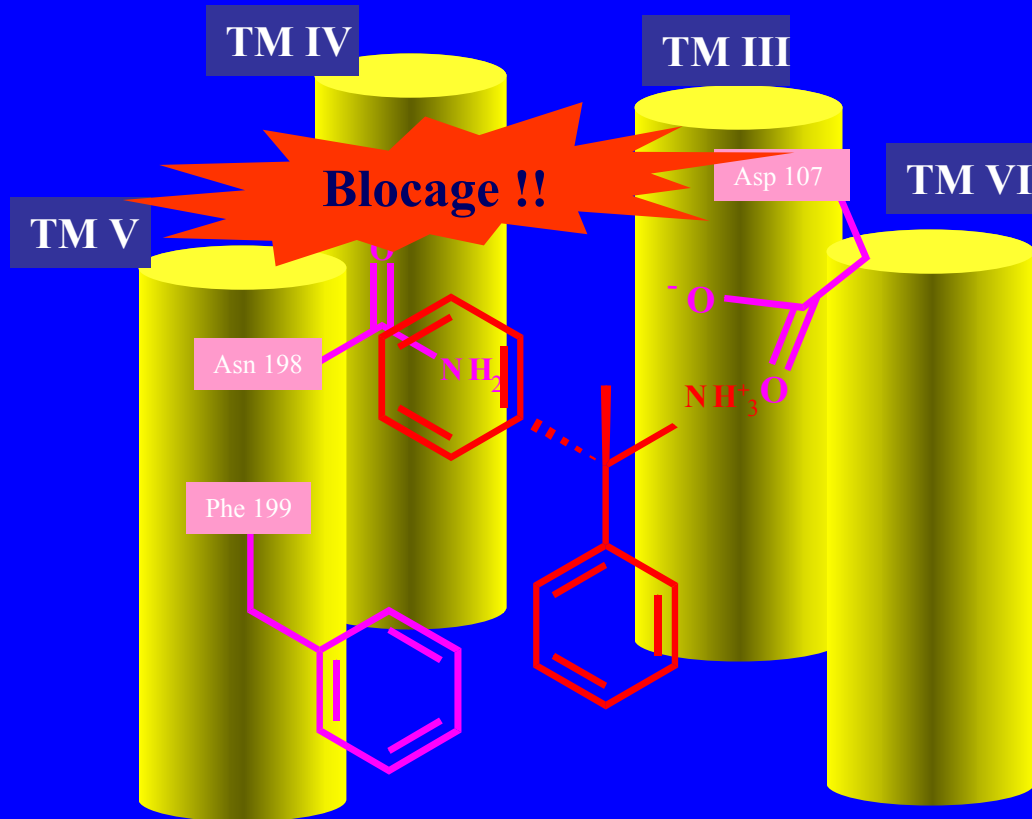
Liaison de l'histamine au récepteur H1



**TRANSDUCTION
DU SIGNAL**

Asp 107: site de liaison caractéristique des bioamines
Asn 198/Asn 207: site de liaison du cycle imidazole
Phe 199: possibilités d'interactions hydrophobes

Liaison d'un antagoniste ...



~~TRANSDUCTION
DU SIGNAL~~

Asp 107: site de liaison caractéristique des bioamines

Asn 198/Asn 207: site de liaison du cycle imidazole

Phe 199 : possibilités d'interactions hydrophobes

Lys 191: résidu unique du récepteur H1 capable de lier des groupes carboxylates

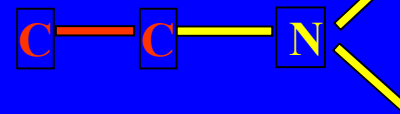
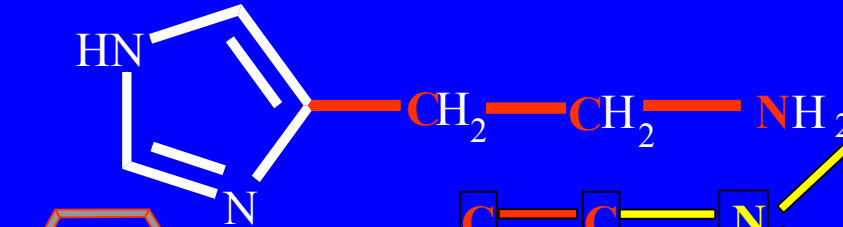
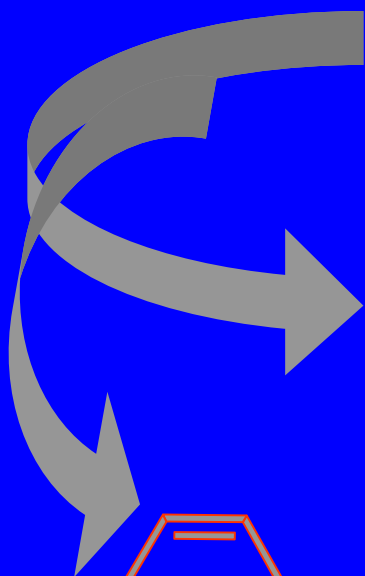
Trp 194: site de liaison des antagonistes

Trp 167, Phe 433, Phe 436: site de liaison des noyaux aromatiques des antagonistes H1

Variations entre antihistaminiques...

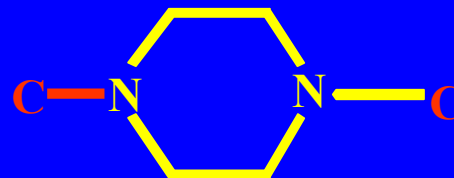
Modifier du côté aminé ...

Dimenhydrinate
Dexchlorphenyramine



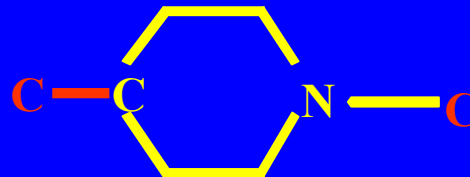
dialkylamine

Bucizine
Meclozine
Cétirizine

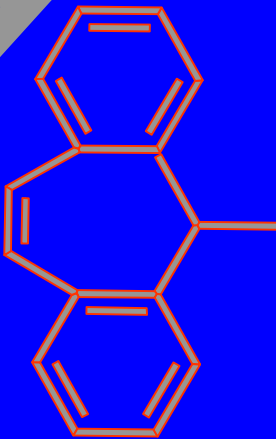


pipérazine

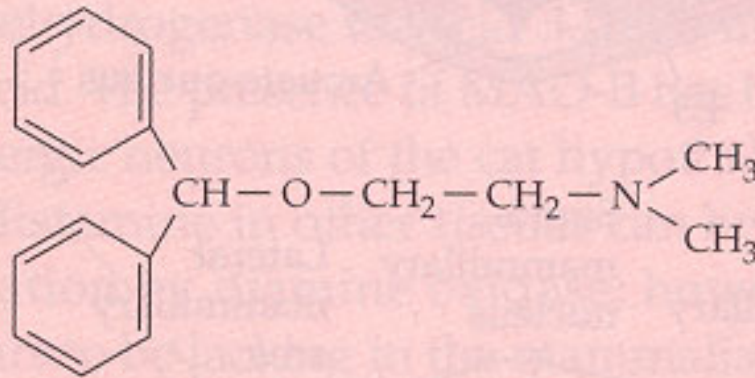
Loratadine
Terfenadine
Fexofenadine
Ebastine



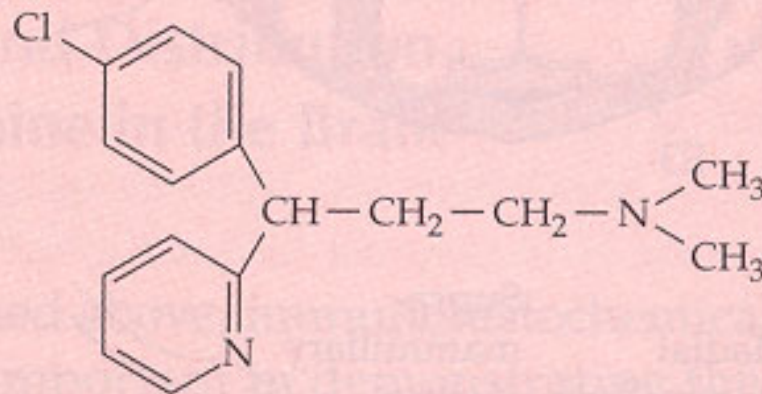
pipéridine



ANTAGONISTES H1 SEDATIFS



Diphenhydramine



Chlorpheniramine

Bloquent les effets contractiles de l'histamine au niveau des muscles lisses (trachée, utérus...) MAIS effets sédatifs

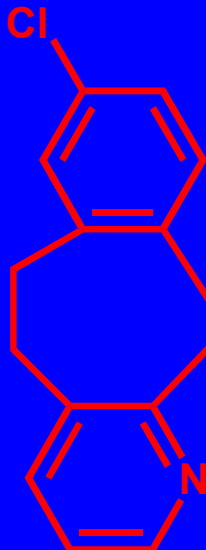
Diminution de l'effet sédatif

- Changements possibles au niveau du passage de la barrière hémato-méningée



Passage important

Cyproheptadine (PERIACTIN[®])



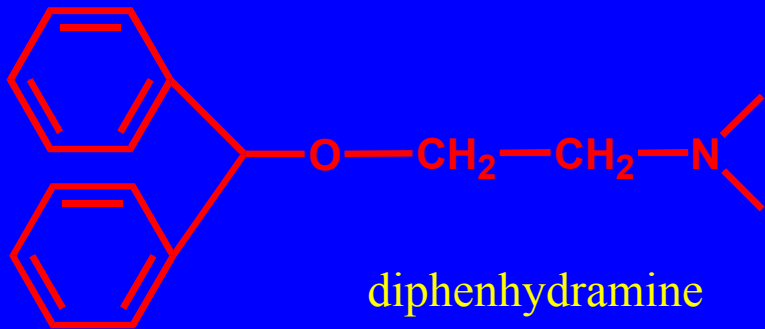
Passage faible ou nul

Loratadine (CLARITINE[®] / SANELOR[®])

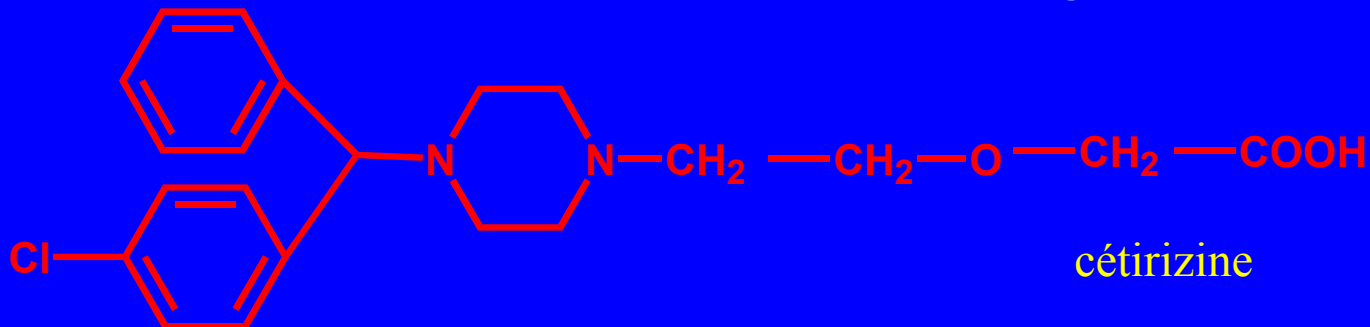
Diminution de l'effet sédatif

- Autre exemple...

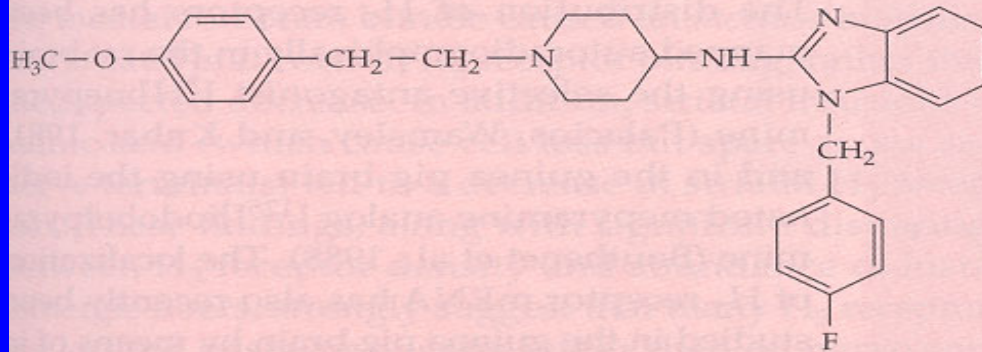
Passage important



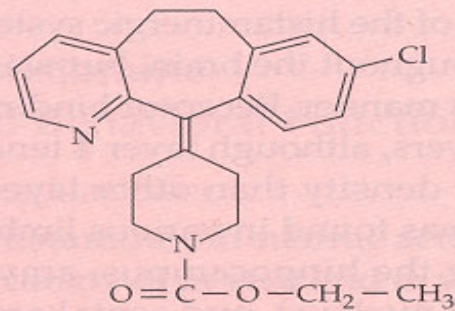
Passage faible ou nul



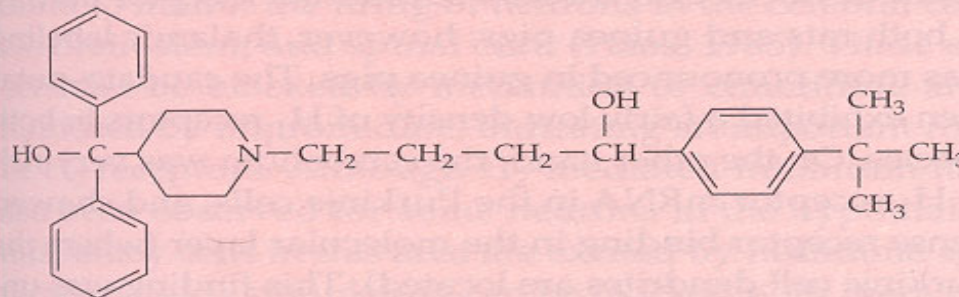
ANTAGONISTES H1 NON-SEDATIFS



Astemizole

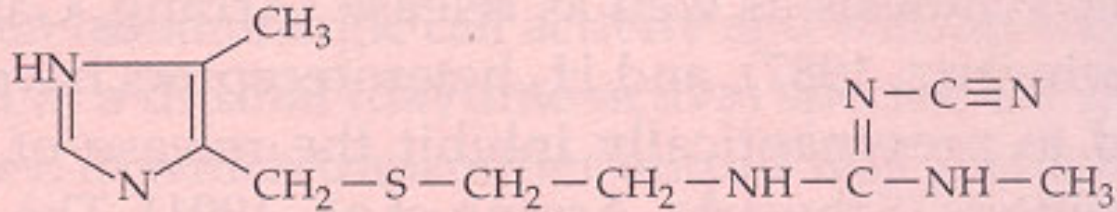


Loratadine

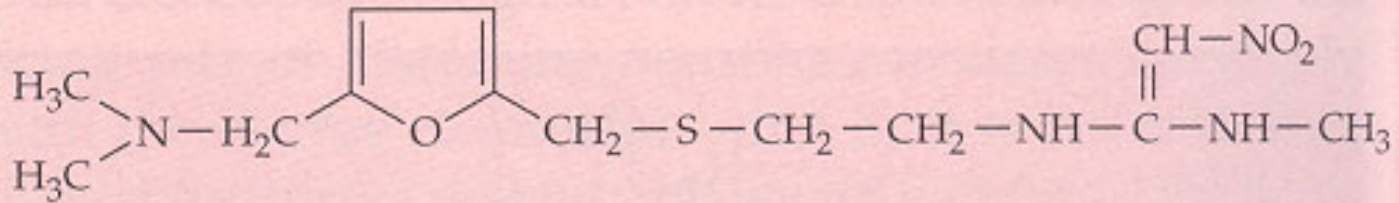


Terfenadine

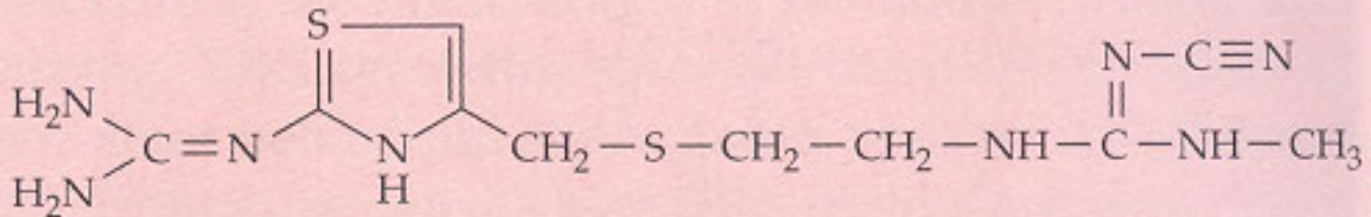
ANTAGONISTES H2



Cimetidine



Ranitidine



Tiotidine

Bloquent la stimulation de la sécrétion acide induite par l'histamine