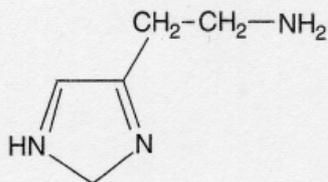


# TRANSMISSION HISTAMINERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE

### STRUCTURE



**VOIES HISTAMINERGIQUES**  
**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**  
**SYNTHESE - DEGRADATION**  
**INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES**

FARM 2146 - 2004-2005

# HISTAMINE

**STRUCTURE**

**VOIES HISTAMINERGIQUES**

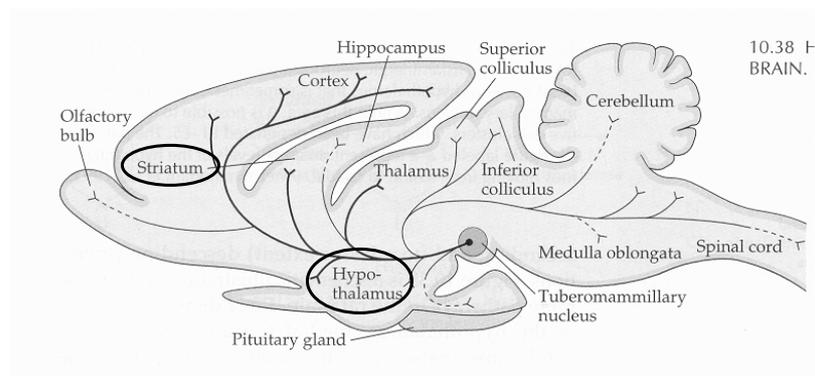
**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

**SYNTHESE - DEGRADATION**

**INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES**

FARM 2146 - 2004-2005

## SYSTEME HISTAMINERGIQUE LOCALISATION ~ SNC



Localisation principale ~ hypothalamus ventro-postérieur

Récepteurs H1: essentiellement ~ hypothalamus

Récepteurs H2: essentiellement ~ striatum

FARM 2146 - 2004-2005

## **SYSTEME HISTAMINERGQUE LOCALISATION ~ PERIPHERIE**

**L'histamine est localisée en périphérie dans**

- **les cellules sanguines**
- **les polynucléaires basophiles**
- **les mastocytes**
- **les cellules entérochromaffines de la paroi de l'estomac**

FARM 2146 - 2004-2005

# **HISTAMINE**

**STRUCTURE**

**VOIES HISTAMINERGIQUES**

**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

**SYNTHESE - DEGRADATION**

**INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES**

FARM 2146 - 2004-2005

## SYSTEME HISTAMINERGIQUE - POTENTIALITES PHARMACOLOGIQUES

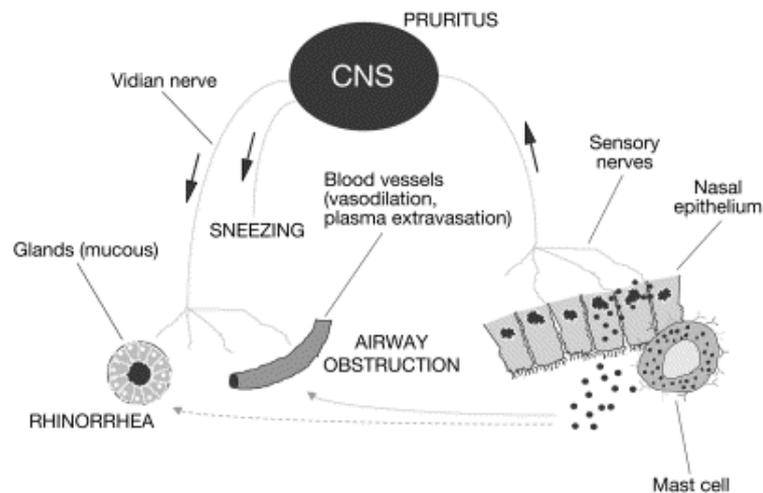
Beaucoup de médicaments utilisés dans le traitement des désordres psychiatriques ont une activité anti H<sub>1</sub>

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

La modulation de l'activité histaminergique est également mise à profit pour soigner les allergies et contrôler les sécrétions acides

FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE MASTOCYTAIRE: IMPORTANCE POUR LES PHENOMENES D' ALLERGIES ET INFLAMMATION



FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE MASTOCYTAIRE: IMPORTANCE POUR LES PHENOMENES D' ALLERGIES ET INFLAMMATION

La libération d'histamine provoque une

Vasodilatation par

- activation des récepteurs H1 des cellules endothéliales
- activation des récepteurs H2 des cellules musculaires lisses

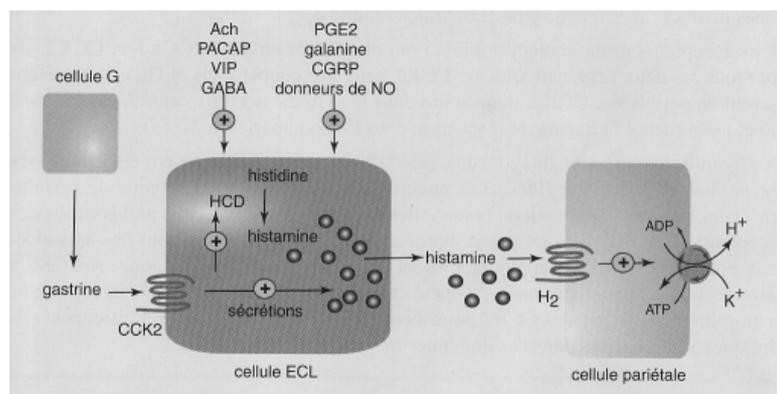
Augmentation de la perméabilité vasculaire

En parallèle:

- activation de la phospholipase A2 avec sécrétion de métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandine D2 et leucotriène C4)
- activation des voies des MAP kinases avec libération de cytokines pro-inflammatoires

FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE ET REGULATION DE LA SECRETION ACIDE DE L'ESTOMAC

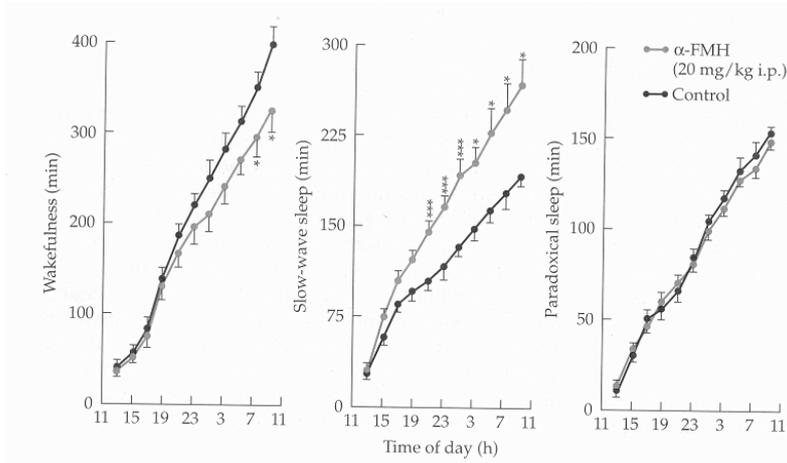


La pompe à protons H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, qui assure la sécrétion acide de l'estomac, est stimulée par la liaison de l'histamine aux récepteurs H2

ECL: cellules entérochromaffines-like  
CCK2: récepteur aux cholécystokinines  
PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating peptide  
VIP: vasoactive intestinal peptide  
CGRP: calcitonin gene-related peptide

FARM 2146 - 2004-2005

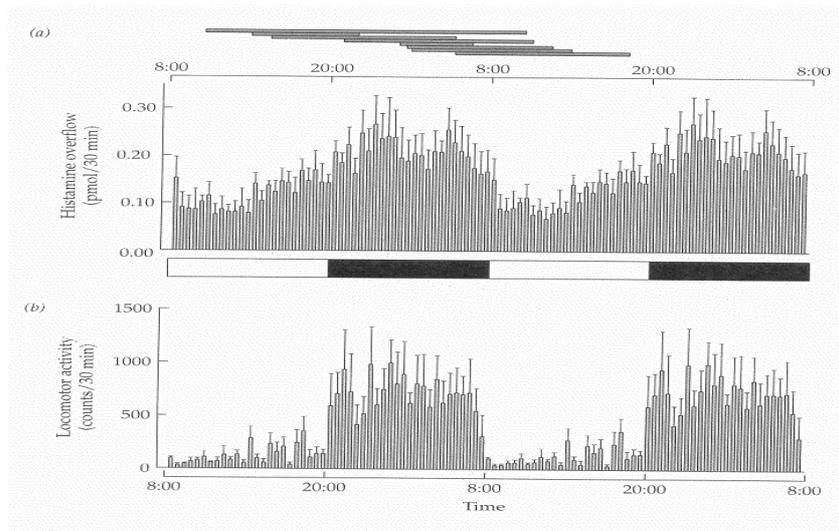
## HISTAMINE – IMPORTANCE POUR LES CYCLE SOMMEIL/ VEILLE



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

FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE: IMPORTANCE POUR L'ACTIVITE LOCOMOTRICE



FARM 2146 - 2004-2005

# HISTAMINE

STRUCTURE

VOIES HISTAMINERGIQUES

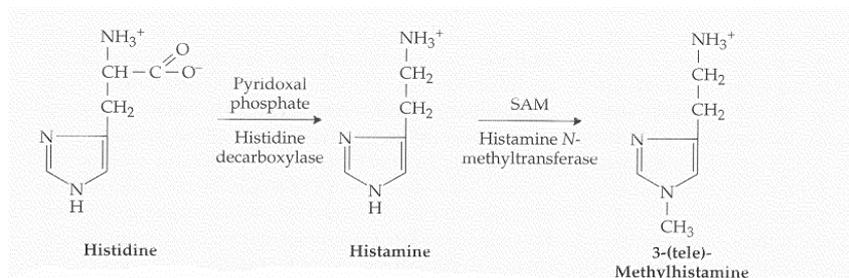
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES

FARM 2146 - 2004-2005

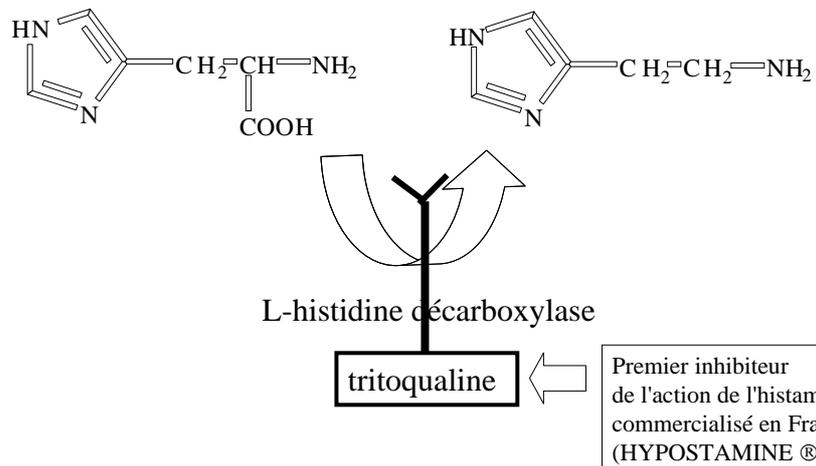
## HISTAMINE - SYNTHESE - DEGRADATION



La N-méthyl histamine est dégradée par la MAO (B) en un métabolite inactif, l'acide N-méthyl-imidazole-acétique

FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE - SYNTHÈSE



FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE

**STRUCTURE**

**VOIES HISTAMINÉRIQUES**

**INTÉRÊT PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

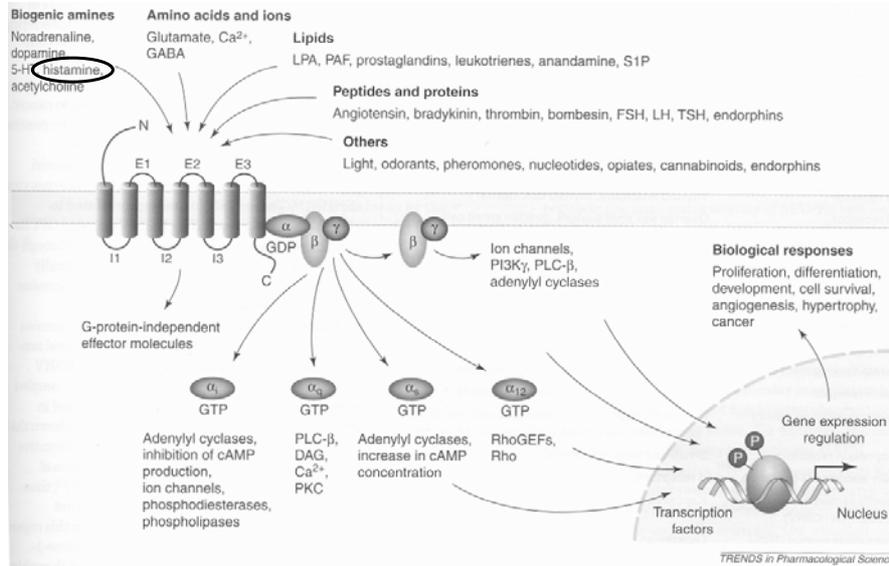
**SYNAPSE HISTAMINÉRIQUE**

**SYNTHÈSE - DÉGRADATION**

**INTERACTION LIGAND/RÉCEPTEURS HISTAMINÉRIQUES**

FARM 2146 - 2004-2005

## G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS DIVERSITY



Marinissen and Gutkind 2001, 22: 368-376

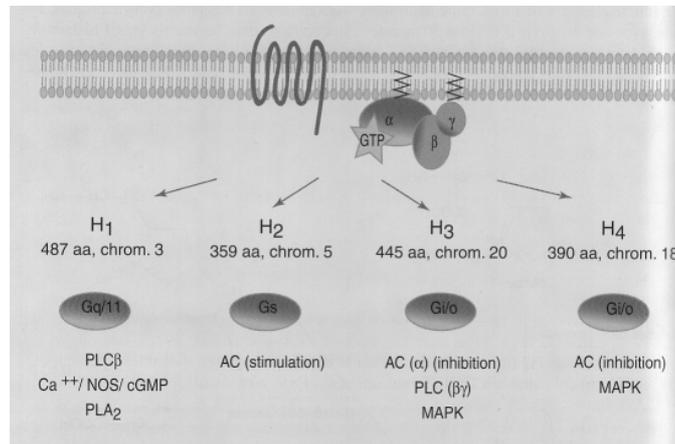
FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: LOCALISATION, VOIES DE SIGNALISATION ET IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac	SNC Poumons,	SNC	cellules hématopoïétiques
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		

FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: STRUCTURE, LOCALISATION CHROMOSOMIQUE ET VOIES DE SIGNALISATION



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 392

FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: K<sub>d</sub>, LOCALISATION CHROMOSOMIQUE ET VOIES DE SIGNALISATION

Receptor type (classified)	Cloned	K <sub>d</sub>	Location	Second messenger
H <sub>1</sub> (1966)	1991	~10 μmol/L	Widely distributed	Ca <sup>2+</sup>
H <sub>2</sub> (1972)	1991	~30 μmol/L	Widely distributed	cAMP
H <sub>3</sub> (1983)	1999	~10 nmol/L	Brain	cAMP/Ca <sup>2+</sup>
H <sub>4</sub> (1994)	2000	20-40 nmol/L	Hematopoietic, intestines	Ca <sup>2+</sup>
H <sub>1C</sub> (circa 1992)		~μmol/L	Hematopoietic	Is a second messenger?

McGlashan (2003), J.Allergy Clin. Immunol. 112: 853-859

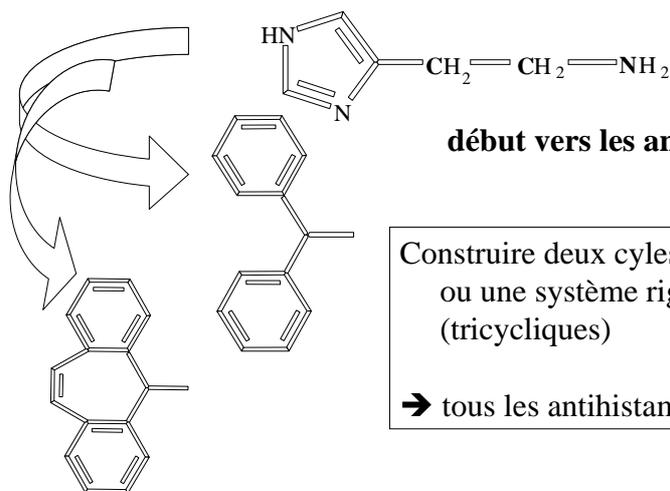
FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: LOCALISATION, VOIES DE SIGNALISATION ET IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac Estomac	SNC Poumons,	SNC	cellules hématopoïétiques
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		

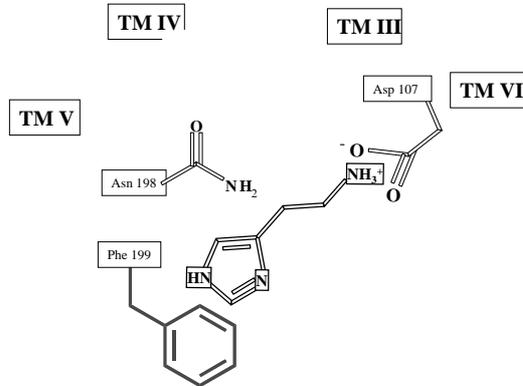
FARM 2146 - 2004-2005

## DE L'HISTAMINE AUX ANTI-HISTAMINIQUES H1



FARM 2146 - 2004-2005

## LIAISON DE L'HISTAMINE AU RECEPTEUR H1

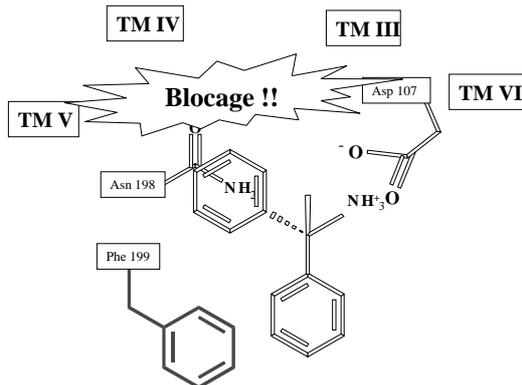


**TRANSDUCTION  
DU SIGNAL**

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

FARM 2146 - 2004-2005

## LIAISON D'UN ANTAGONISTE H1



~~**TRANSDUCTION  
DU SIGNAL**~~

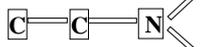
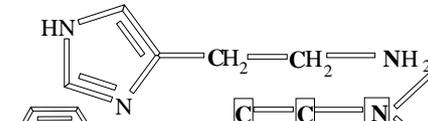
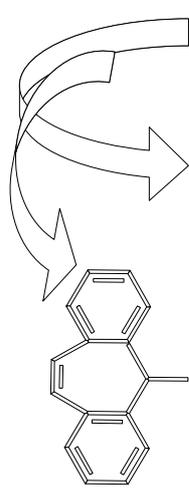
**Asp 107:** site de liaison caractéristique des bioamines  
**Asn 198/Asn 207:** site de liaison du cycle imidazole  
**Phe 199 :** possibilités d'interactions hydrophobes  
**Lys 191:** résidu unique du récepteur H1 capable de lier des groupes carboxylates  
**Trp 194:** site de liaison des antagonistes  
**Trp 167, Phe 433, Phe 436:** site de liaison des noyaux aromatiques des antagonistes H1

FARM 2146 - 2004-2005

## VARIATIONS ENTRE ANTIHISTAMINIQUES H1

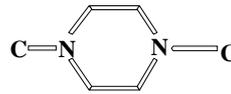
Modifier du côté aminé ...

Dimenhydrinate  
Dexchlorphenyramine



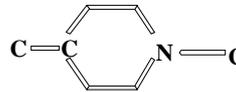
dialkylamine

Buclizine  
Meclozine  
Cétirizine



pipérazine

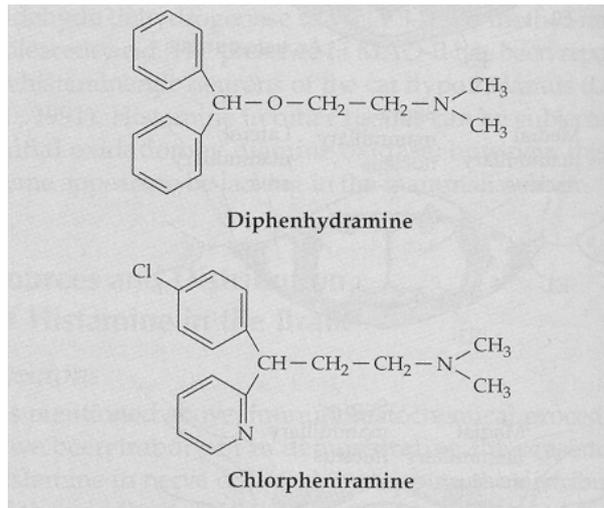
Loratadine  
Terfenadine  
Fexofenadine  
Ebastine



pipéridine

FARM 2146 - 2004-2005

## ANTAGONISTES H1

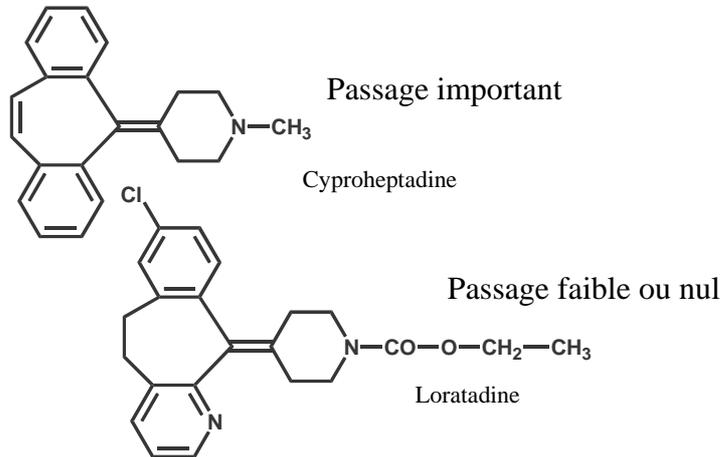


Bloquent les effets contractiles de l'histamine au niveau des muscles lisses (trachée, utérus...) MAIS effets sédatifs

FARM 2146 - 2004-2005

## ANTAGONISTES H1 "NON" SEDATIFS

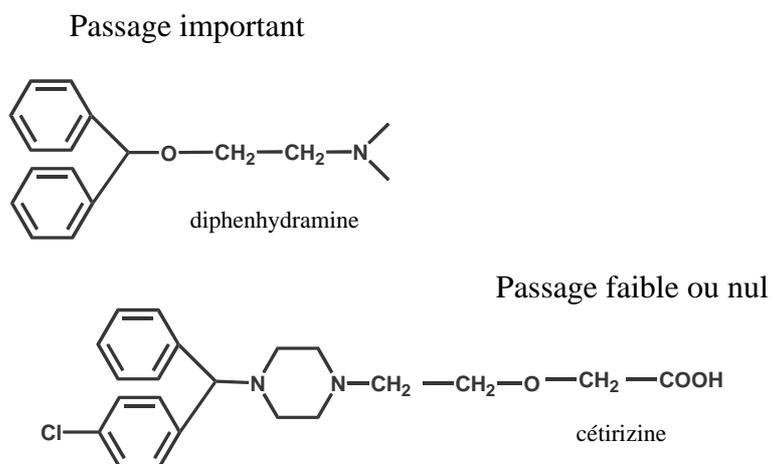
- Changements possibles au niveau du passage de la barrière hémato-méningée



FARM 2146 - 2004-2005

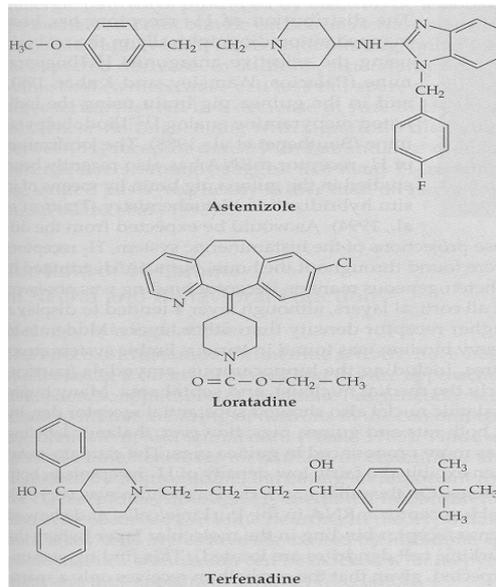
## ANTAGONISTES H1 SEDATIFS

- Autre exemple...



FARM 2146 - 2004-2005

## ANTAGONISTES H1 NON-SEDATIFS



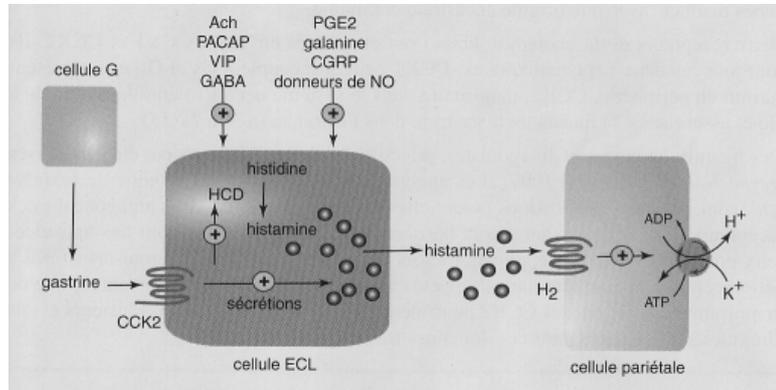
FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: LOCALISATION, VOIES DE SIGNALISATION ET IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac	SNC Poumons, Estomac	SNC	cellules hématopoiétiques
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		

FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS H2 ET REGULATION DE LA SECRETION ACIDE DE L'ESTOMAC



La pompe à protons  $H^+/K^+$  ATPase, qui assure la sécrétion acide de l'estomac, est stimulée par la liaison de l'histamine aux récepteurs H2

ECL: cellules entérochromaffines-like  
 CCK2: récepteur aux cholécystokinines  
 PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating peptide  
 VIP: vasoactive intestinal peptide  
 CGRP: calcitonin gene-related peptide

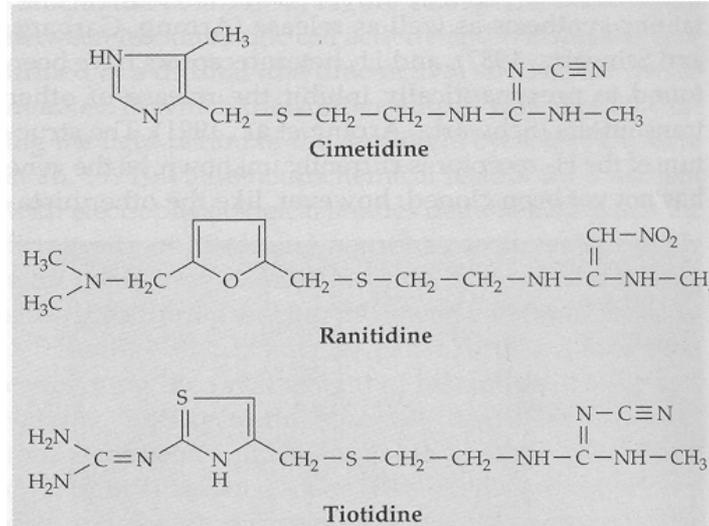
FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS H2 ET REGULATION DE LA SECRETION ACIDE DE L'ESTOMAC

H2
Gs
Activation adenylyl cyclase
↗ AMPc
Activation PKA
Activation $H^+/K^+$ ATPase
↗ Sécrétion acide de l'estomac

FARM 2146 - 2004-2005

## ANTAGONISTES H2



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

FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: LOCALISATION, VOIES DE SIGNALISATION ET IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

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

FARM 2146 - 2004-2005

## RECEPTEURS H3

### Au niveau central

- rôle d'autorécepteurs présynaptiques inhibiteurs
- régulation présynaptique sur la libération centrale d'acétylcholine, de noradrénaline, de dopamine, de GABA et de glutamate

Agoniste H3 sélectif: R- $\alpha$ -méthylhistamine

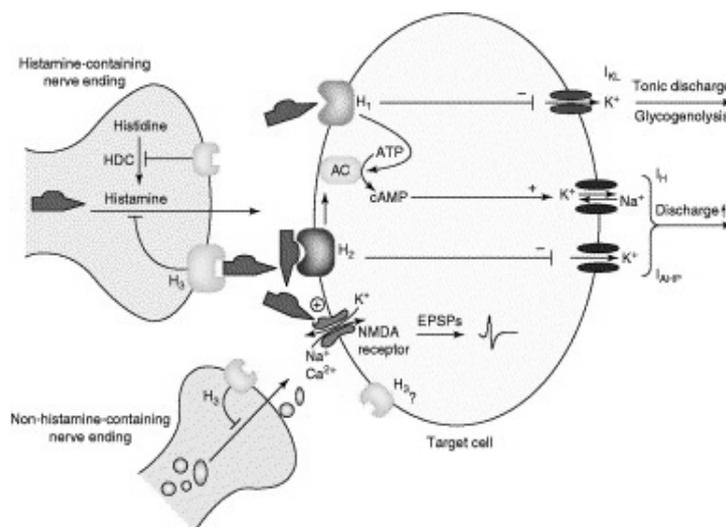
Antagoniste H3 sélectif: thiopéramide

### Intérêts potentiels

- effet antiépileptique par augmentation de la libération centrale d'histamine
- réduction des effets mnésiques de la maladie d'Alzheimer par augmentation de la libération d'acétylcholine
- effet favorable dans l'hyperactivité avec déficit d'attention actuellement traitée par des amphétamines
- effet central dans l'obésité en diminuant l'appétit

FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE – INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES ET AUTRES

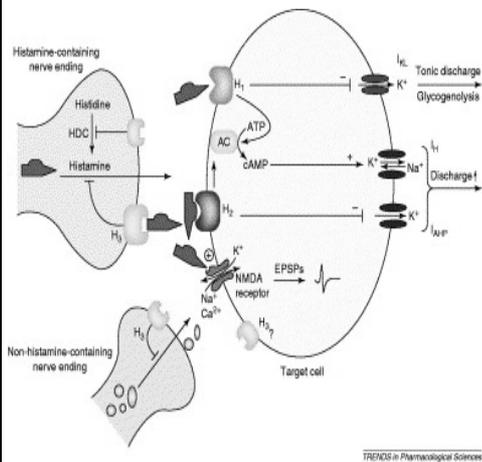


Passani et al, (2004) TIPS 25: 618-625

TRENDS in Pharmacological Sciences

FARM 2146 - 2004-2005

## HISTAMINE – INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES



Activation of H1 ou H2 receptors increases cell activity and excitability by decreasing the K<sup>+</sup> leakage current

H3 auto- and heteroreceptors are involved in sleep-wake and cognitive function regulation by modulating the release or synthesis of histamine or other neurotransmitters

Histamine also interacts with the polyamine site on the NMDA receptor, modulating excitatory postsynaptic potentials

TRENDS in Pharmacological Sciences

Passani et al, (2004) TIPS 25: 618-625

FARM 2146 - 2004-2005