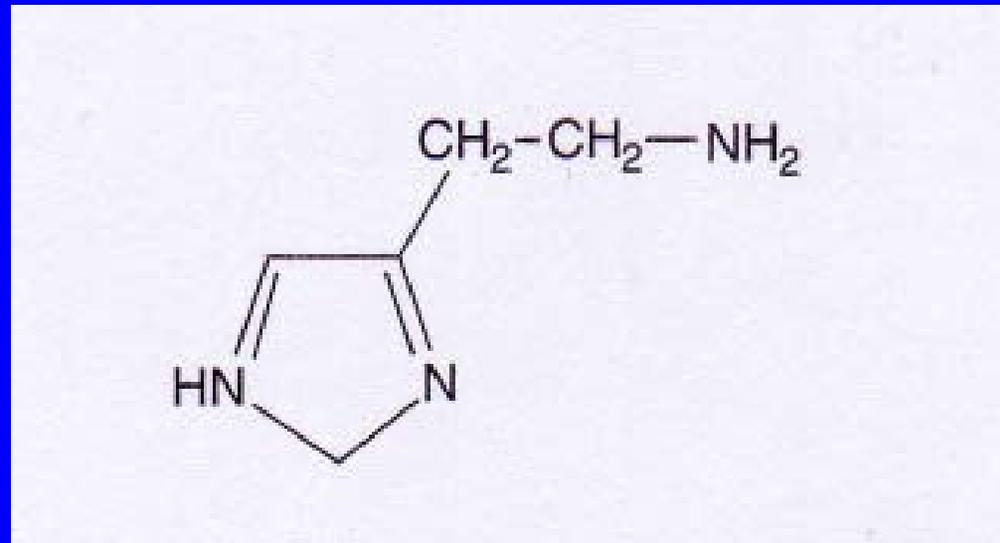


# TRANSMISSION HISTAMINERGIQUE

# HISTAMINE

## STRUCTURE



**VOIES HISTAMINERGIQUES**

**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

**SYNTHESE - DEGRADATION**

**INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES**

# HISTAMINE

**STRUCTURE**

**VOIES HISTAMINERGIQUES**

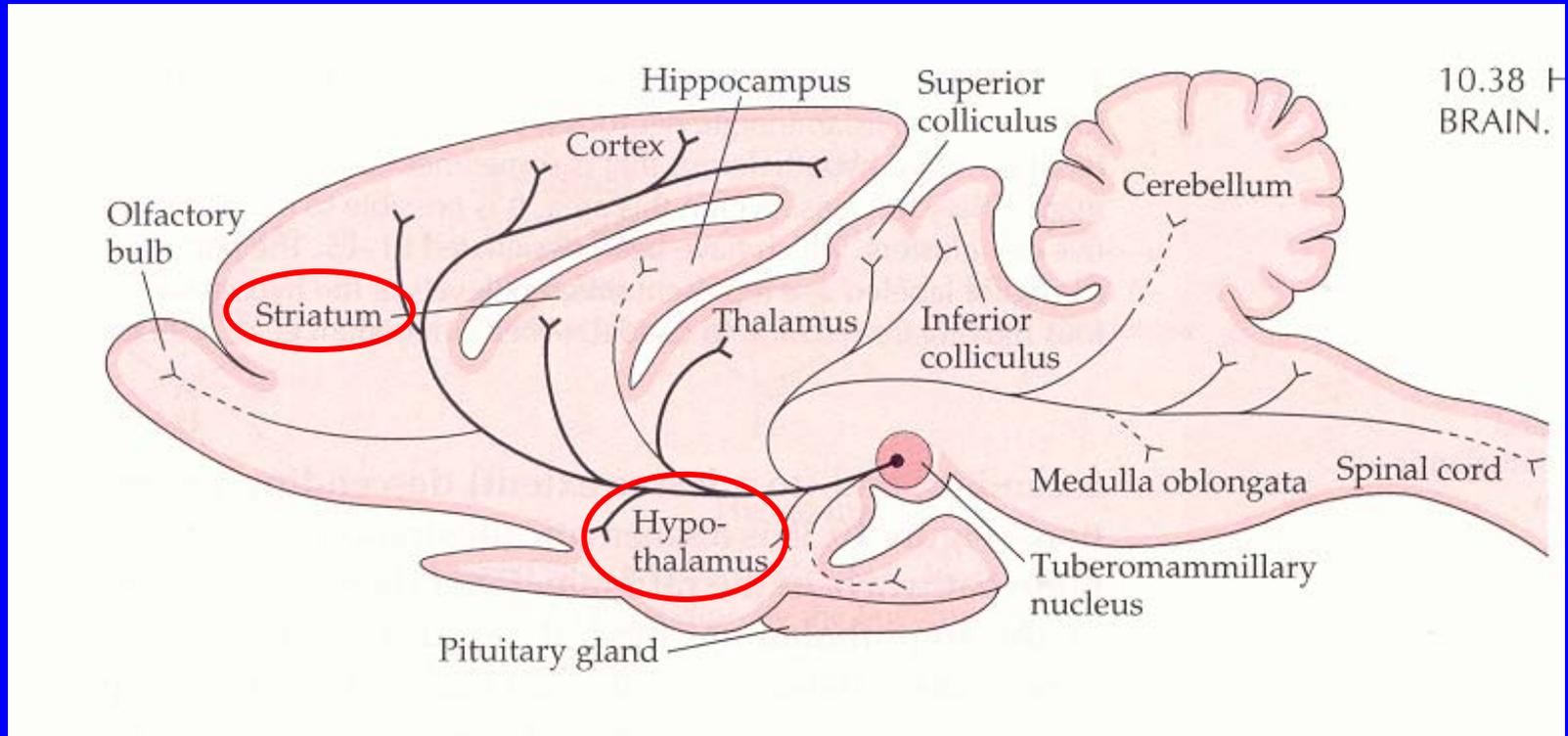
**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

**SYNTHESE - DEGRADATION**

**INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES**

# SYSTEME HISTAMINERGQUE

## LOCALISATION ~ SNC



Localisation principale ~ hypothalamus ventro-postérieur

Récepteurs H1: essentiellement ~ hypothalamus

Récepteurs H2: essentiellement ~ striatum

# **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**

# HISTAMINE

**STRUCTURE**

**VOIES HISTAMINERGIQUES**

**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

**SYNTHESE - DEGRADATION**

**INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES**

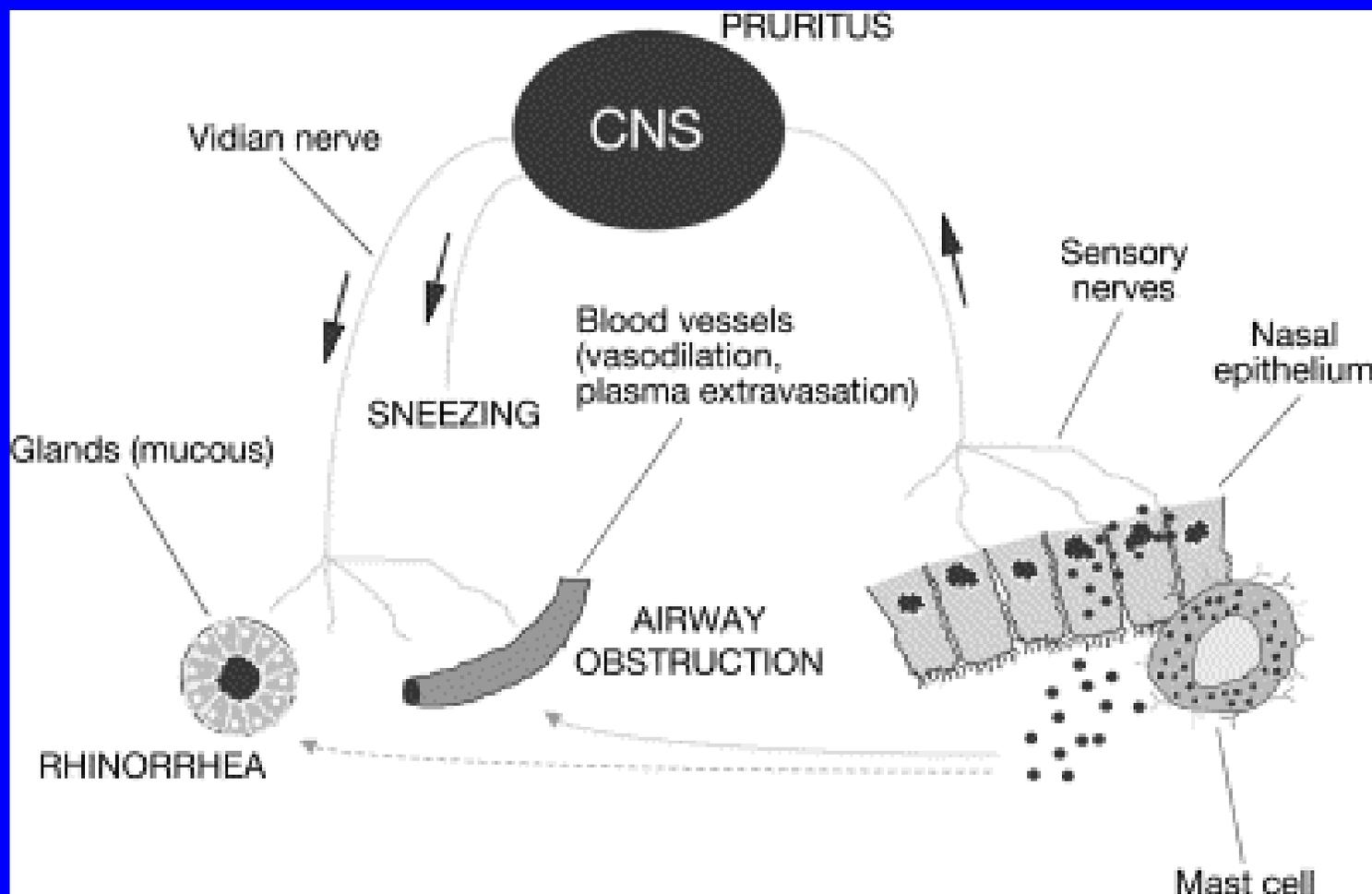
# SYSTEME HISTAMINERGIQUE - POTENTIALITES PHARMACOLOGIQUES

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

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

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

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



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

La libération d'histamine provoque une

**Vasodilatation** par

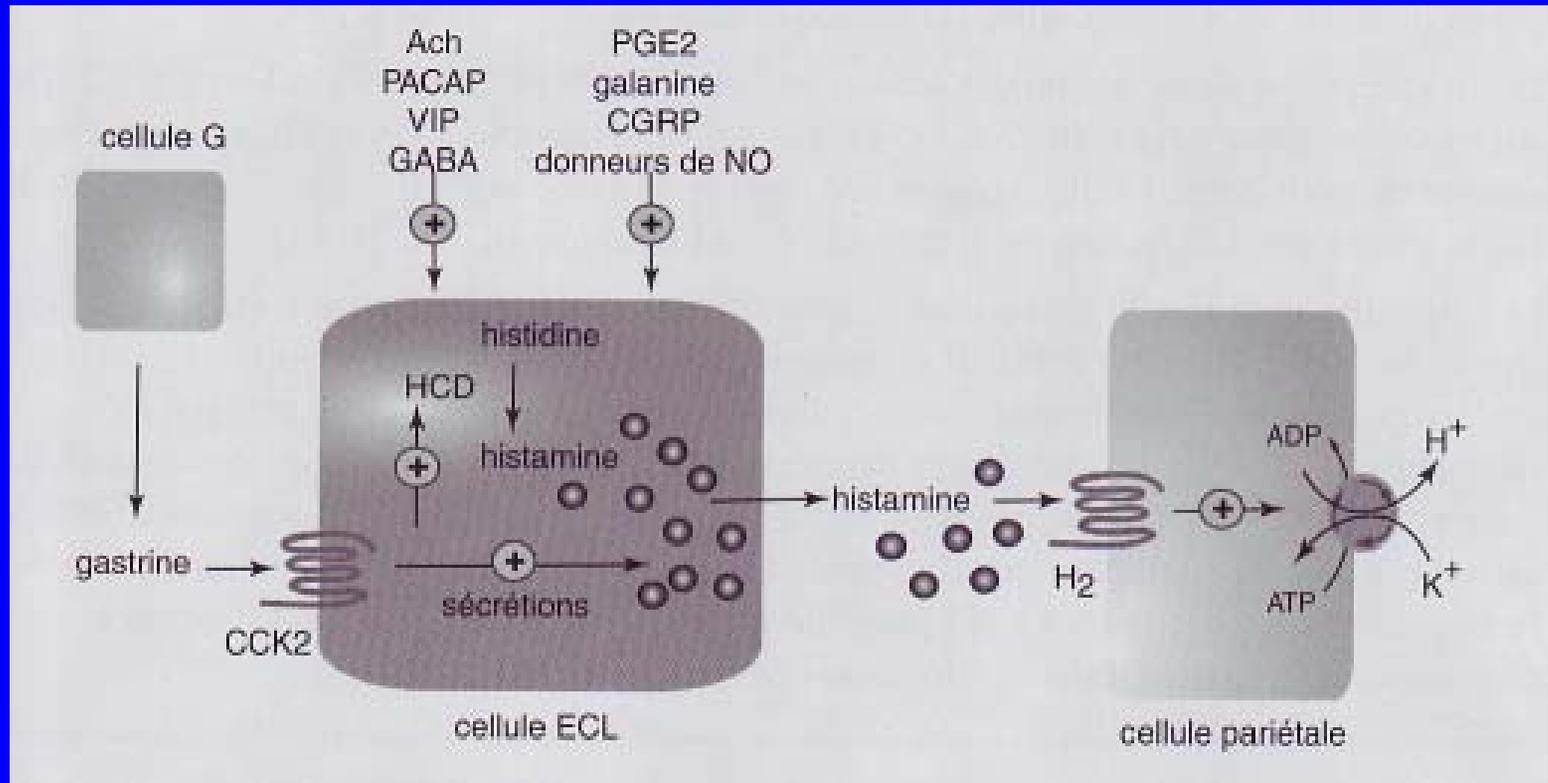
- activation des récepteurs H1 des cellules endothéliales
- activation des récepteurs H2 des cellules musculaires lisses

**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

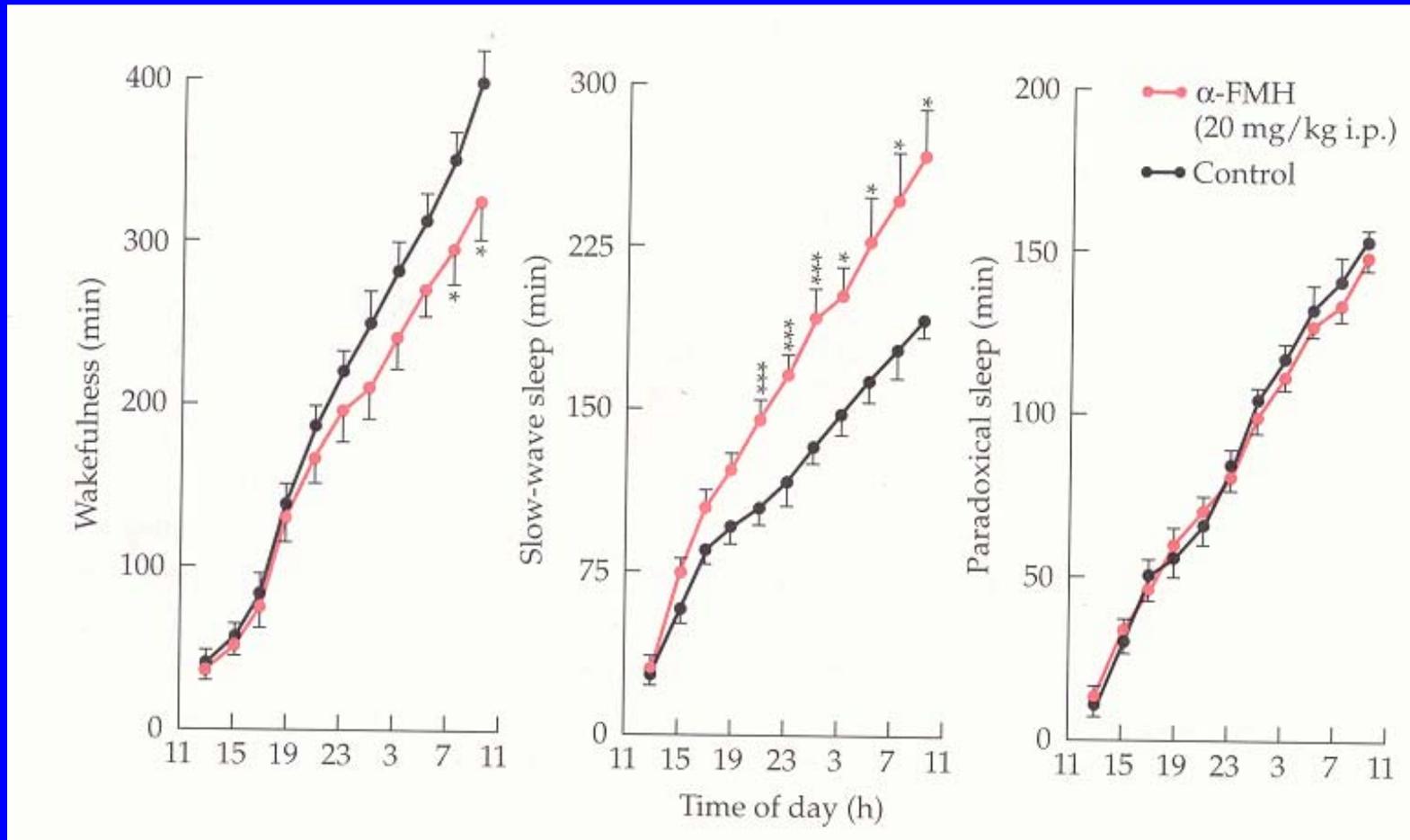
# HISTAMINE ET REGULATION DE LA SECRETION ACIDE DE L'ESTOMAC



**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 H<sub>2</sub>**

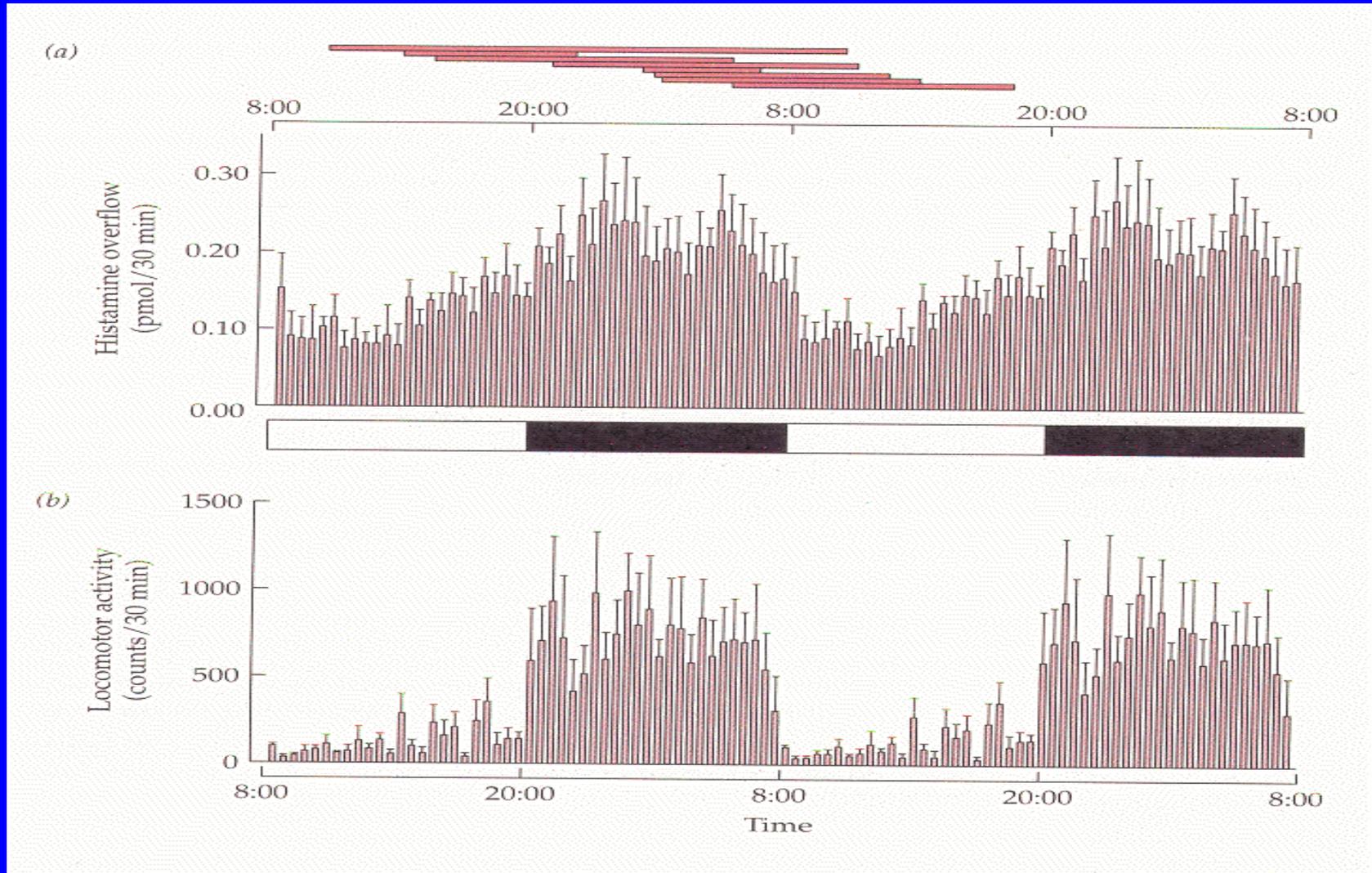
**ECL: cellules entérochromaffines-like  
CCK2: récepteur aux cholécystokinines  
PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating peptide  
VIP: vasoactive intestinal peptide  
CGRP: calcitonin gene-related peptide**

# 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)

# HISTAMINE: IMPORTANCE POUR L'ACTIVITE LOCOMOTRICE



# HISTAMINE

**STRUCTURE**

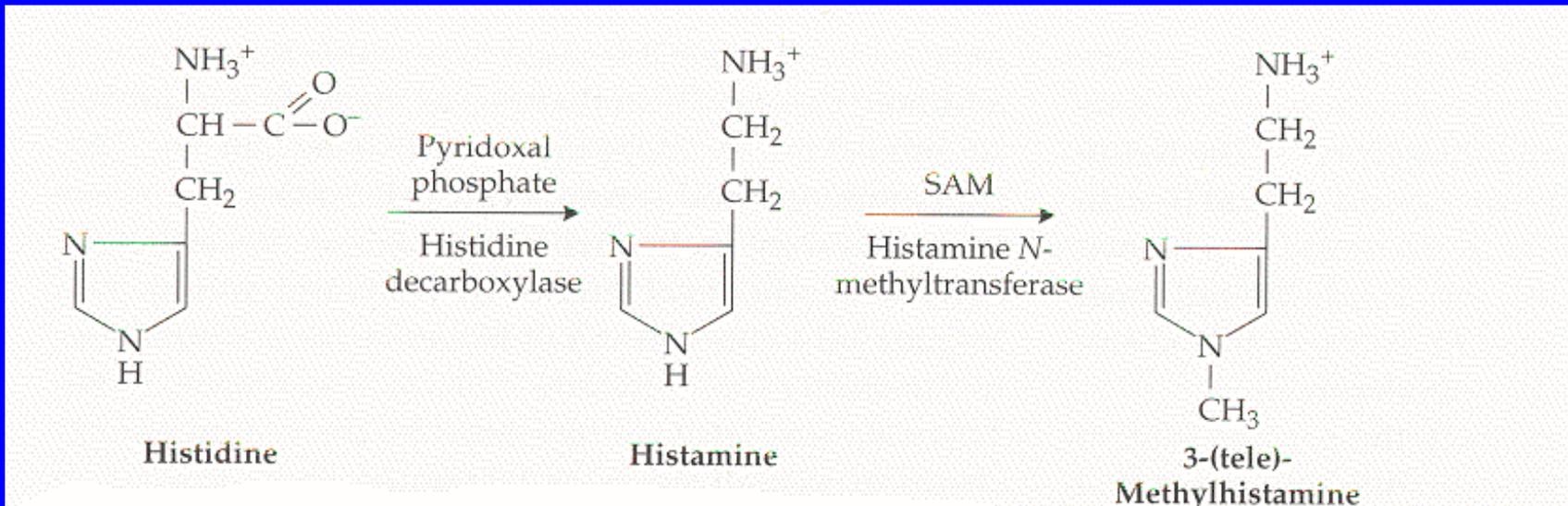
**VOIES HISTAMINERGIQUES**

**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

**SYNTHESE - DEGRADATION**

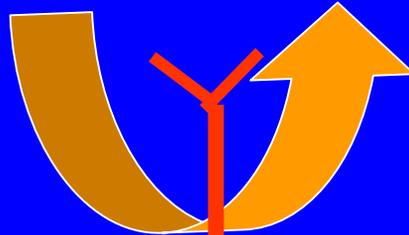
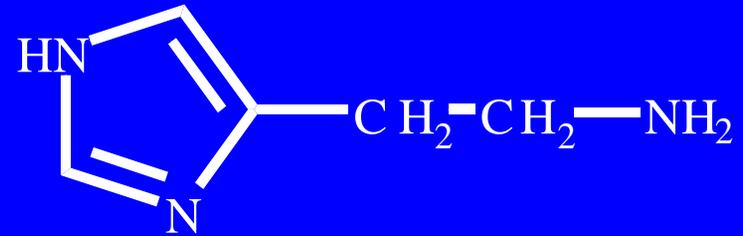
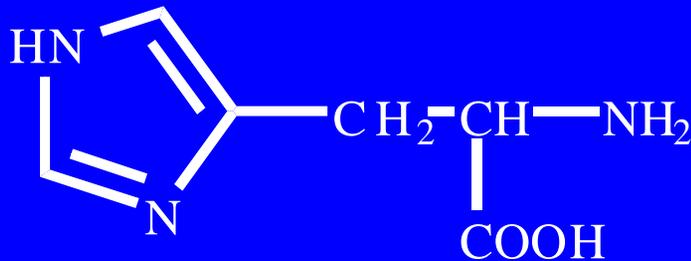
**INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES**

# HISTAMINE - SYNTHÈSE - DEGRADATION



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

# HISTAMINE - SYNTHÈSE



L-histidine décarboxylase

tritoqualine

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

# HISTAMINE

**STRUCTURE**

**VOIES HISTAMINERGIQUES**

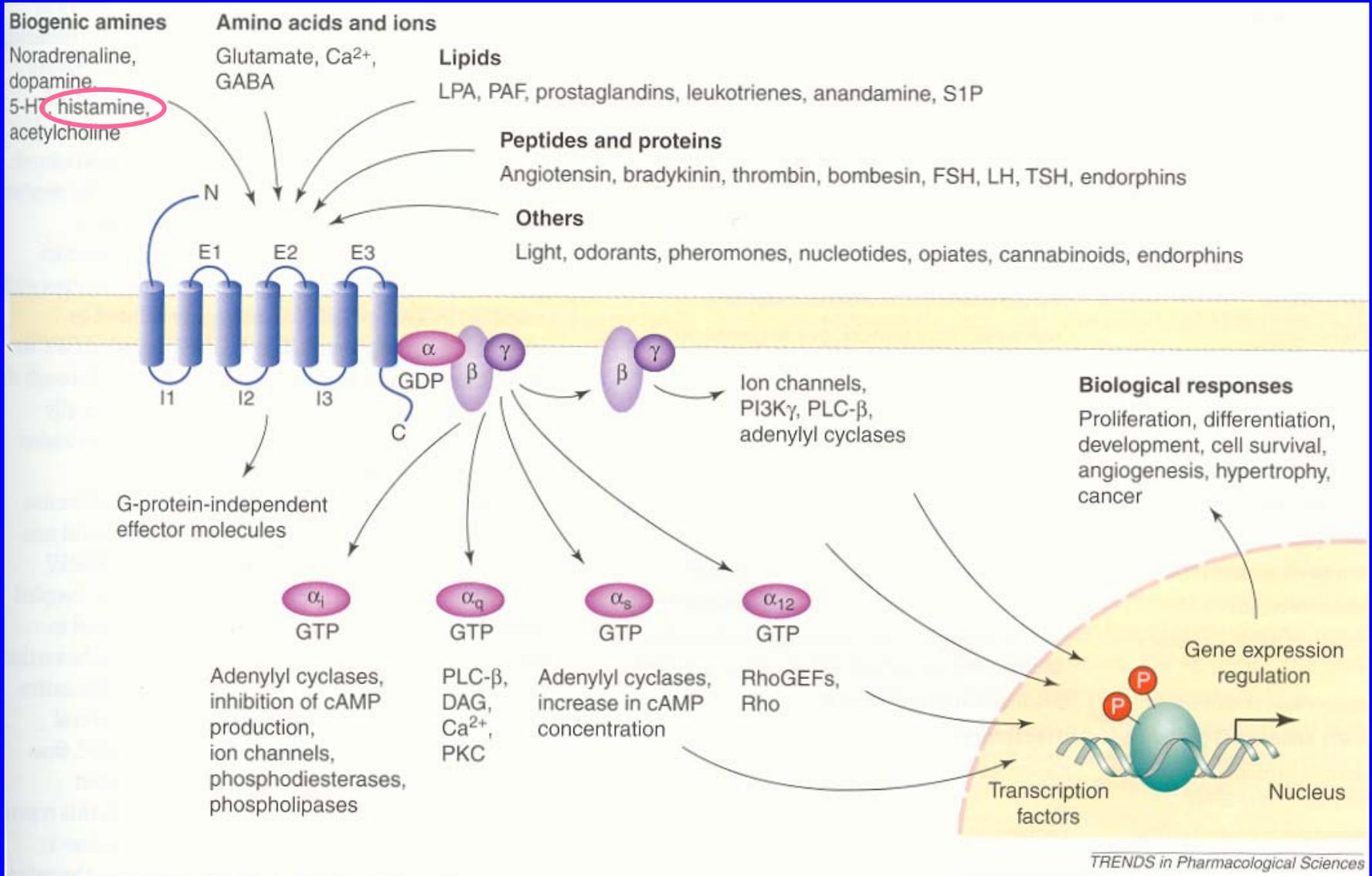
**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

**SYNAPSE HISTAMINERGIQUE**

**SYNTHESE - DEGRADATION**

**INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES**

# G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS DIVERSITY

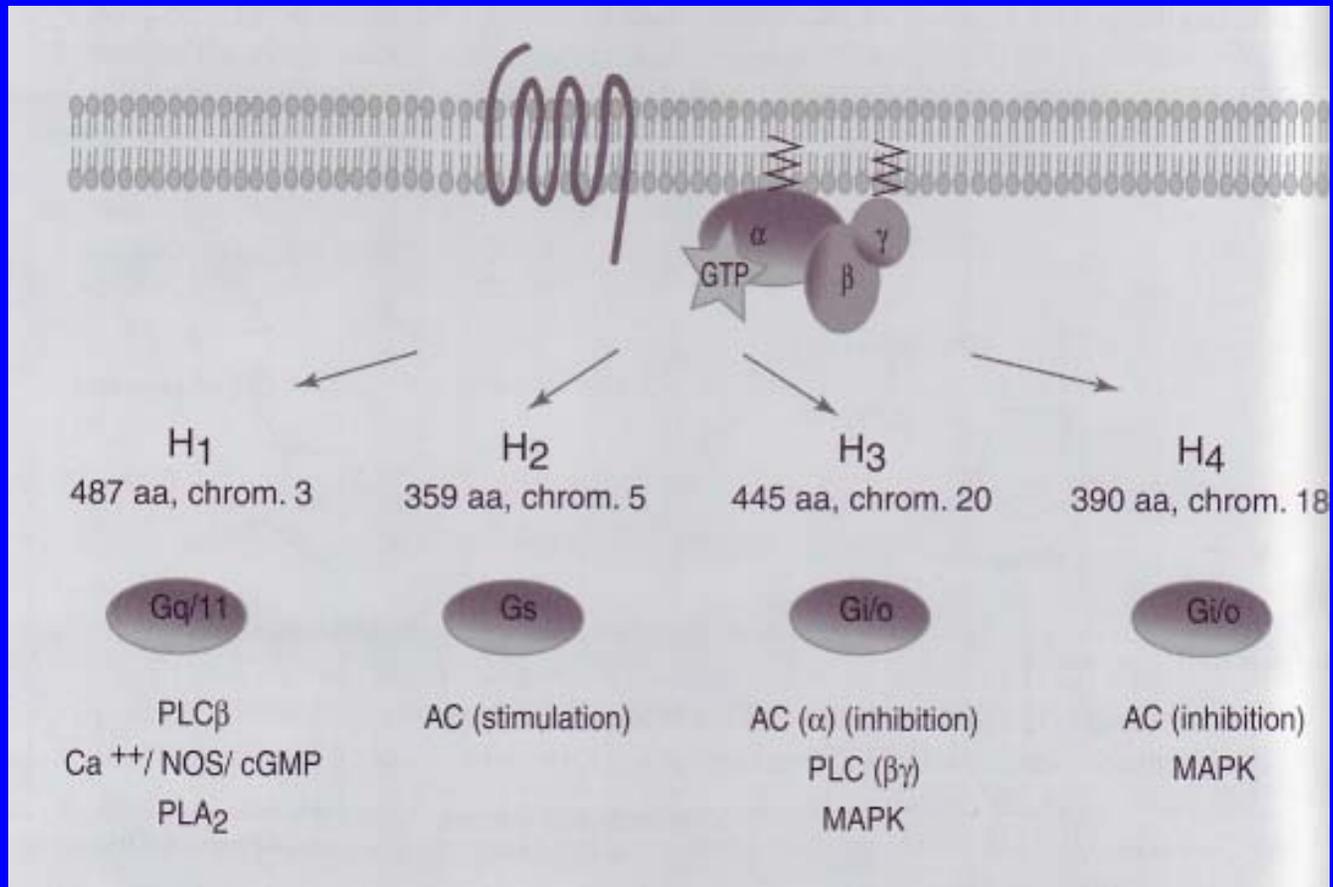


TRENDS in Pharmacological Sciences

# 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 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		

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



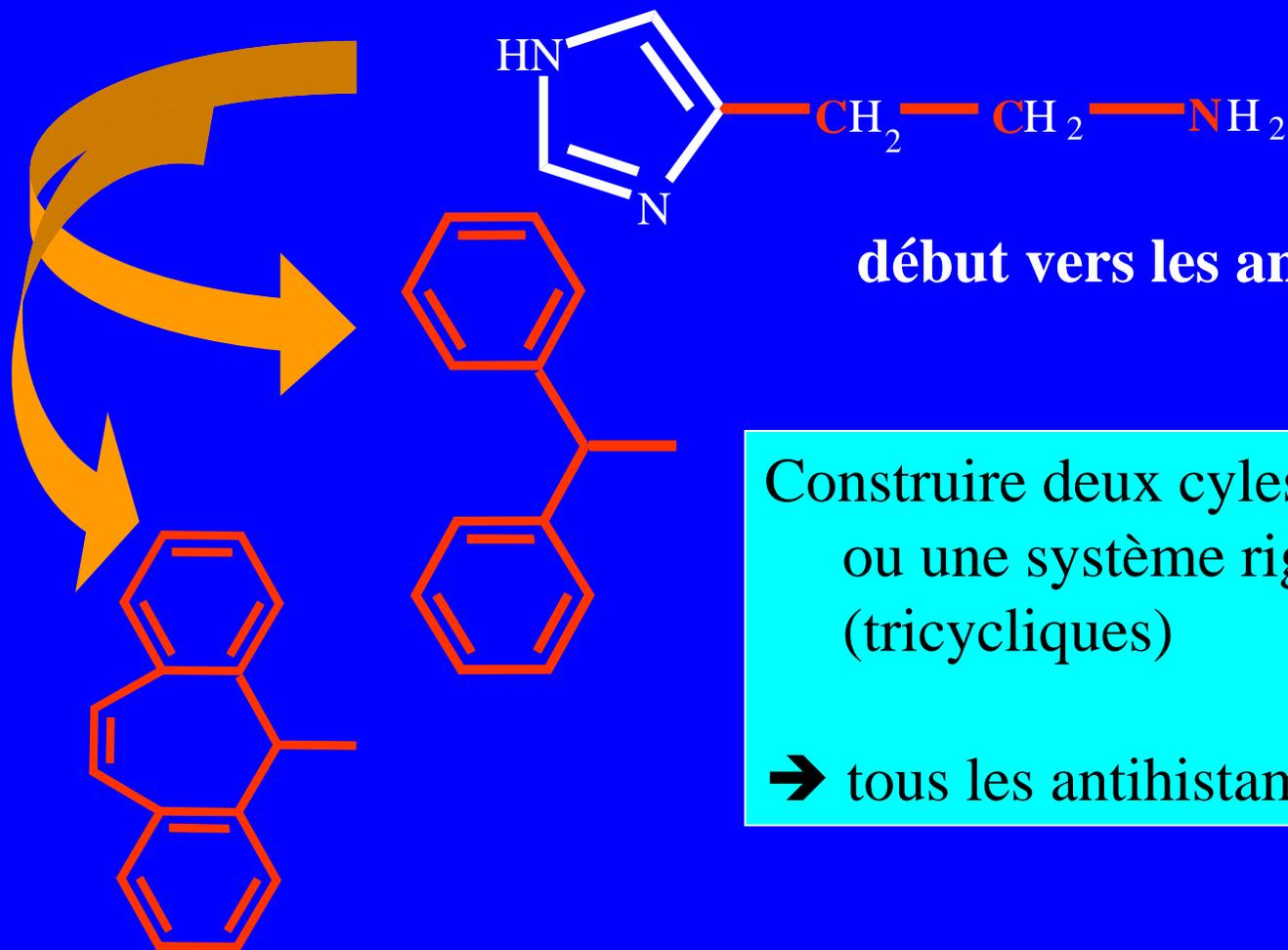
# RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: K<sub>d</sub>, LOCALISATION CHROMOSOMIQUE ET VOIES DE SIGNALISATION

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?

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

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

# DE L'HISTAMINE AUX ANTI-HISTAMINIQUES H1

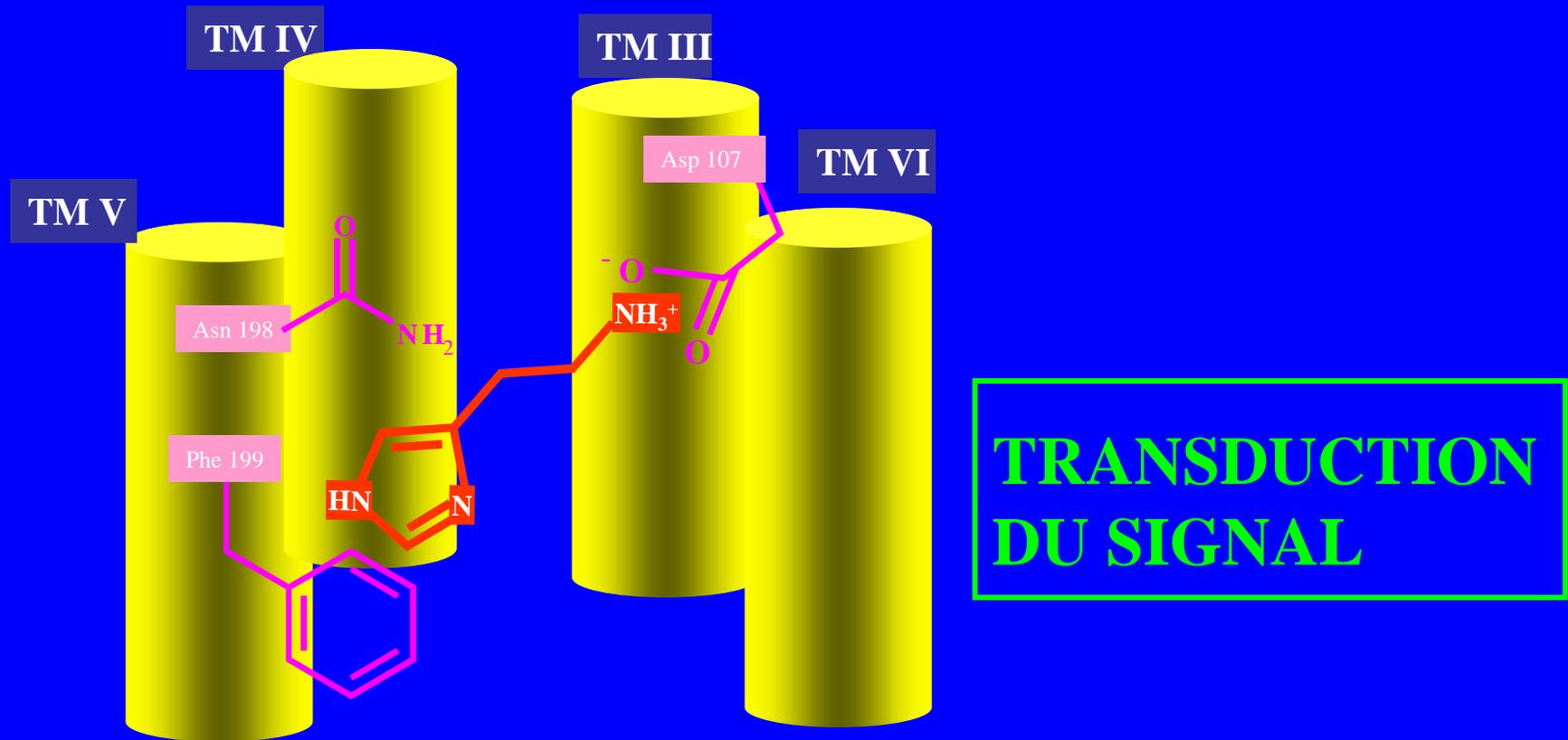


début vers les années 1940...

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

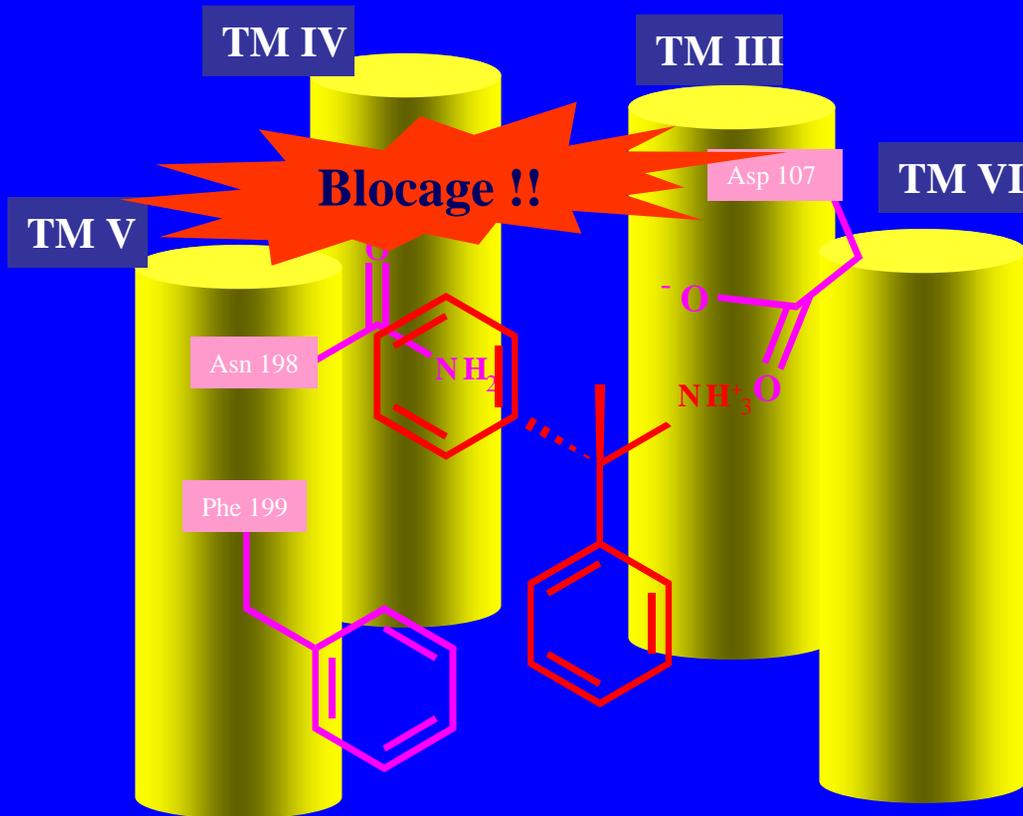
→ tous les antihistaminiques H1

# LIAISON DE L'HISTAMINE AU RECEPTEUR H1



**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 H1



**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

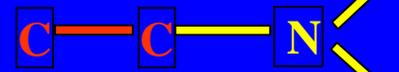
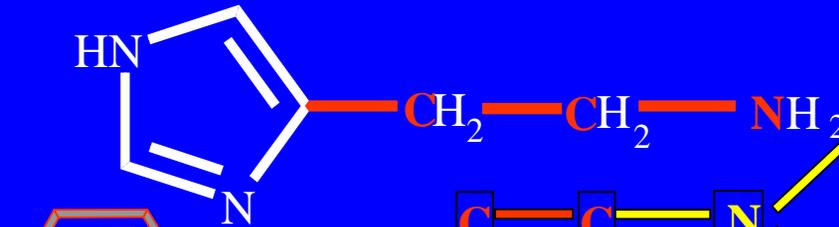
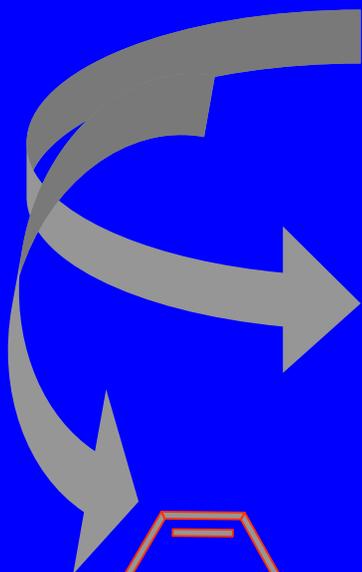
**Trp 194:** site de liaison des antagonistes

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

# VARIATIONS ENTRE ANTIHISTAMINIQUES H1

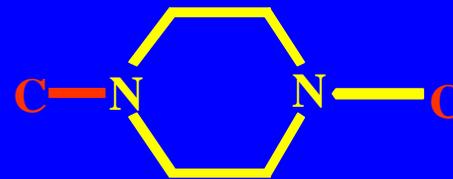
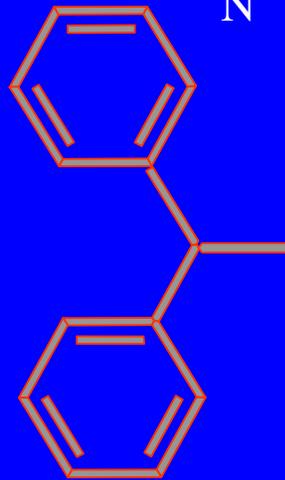
Modifier du côté aminé ...

**Dimenhydrinate**  
**Dexchlorphenyramine**



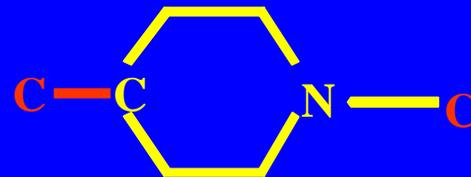
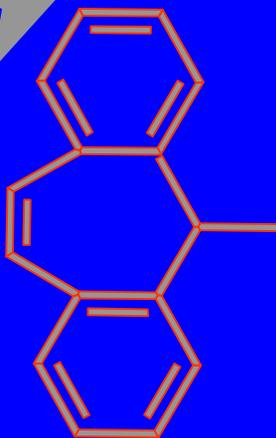
dialkylamine

**Buclizine**  
**Meclozine**  
**Cétirizine**



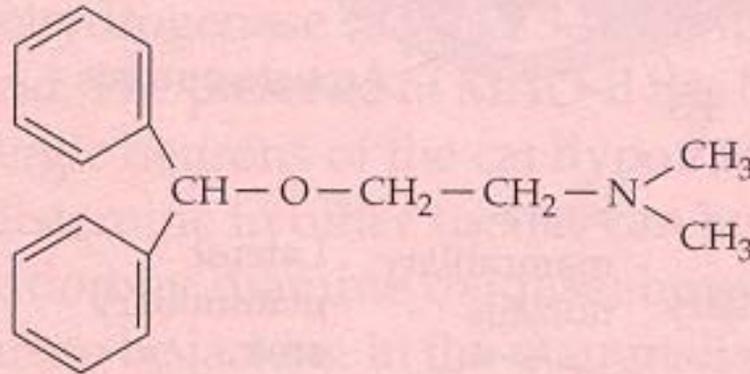
pipérazine

**Loratadine**  
**Terfenadine**  
**Fexofenadine**  
**Ebastine**

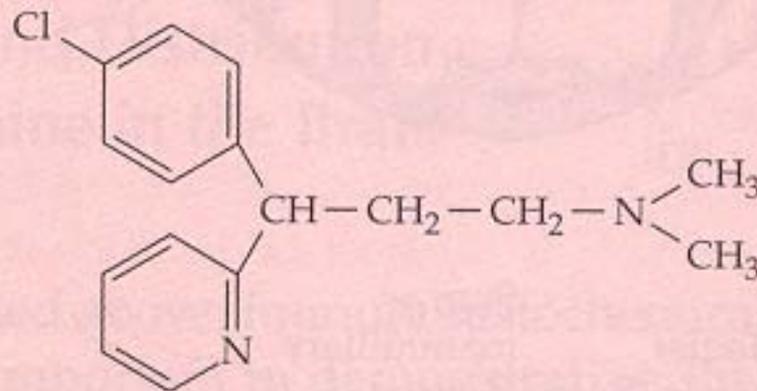


pipéridine

# ANTAGONISTES H1



Diphenhydramine

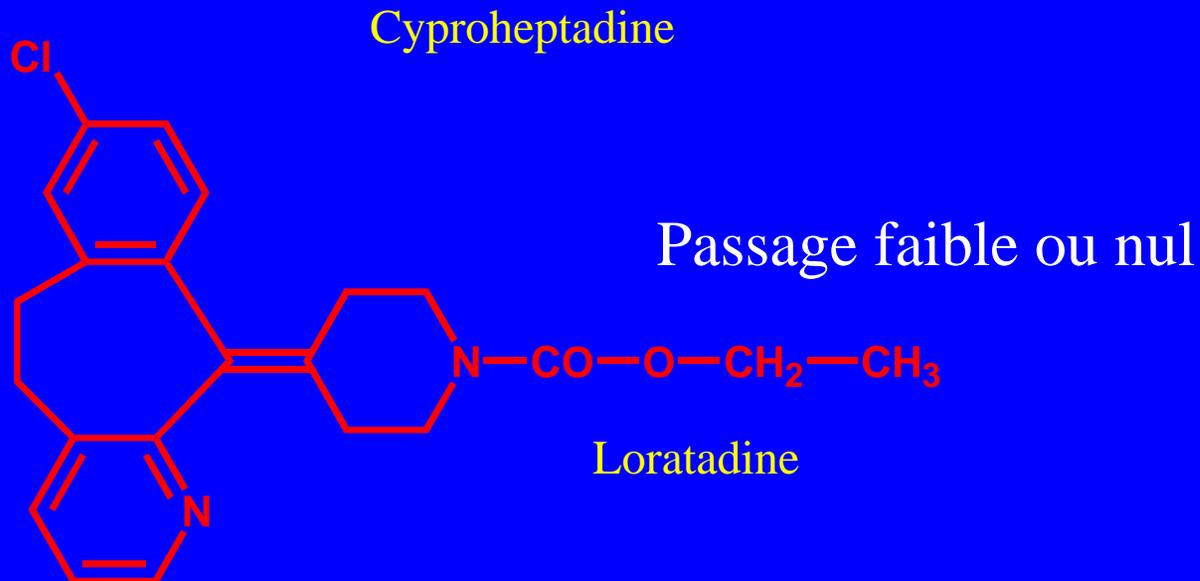
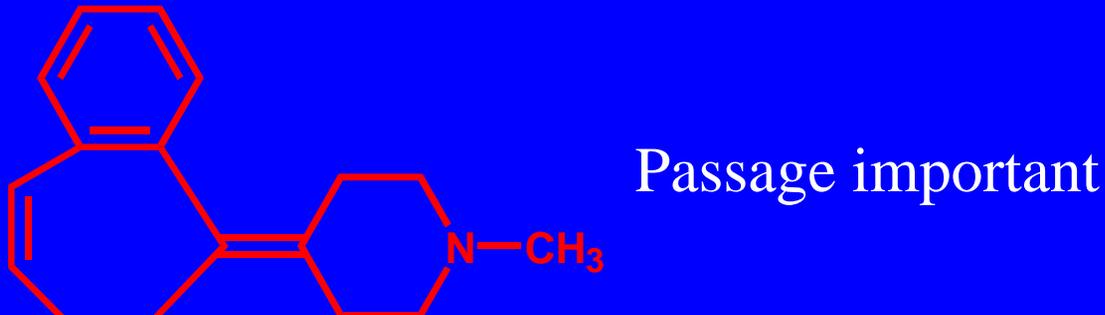


Chlorpheniramine

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

# ANTAGONISTES H1 "NON" SEDATIFS

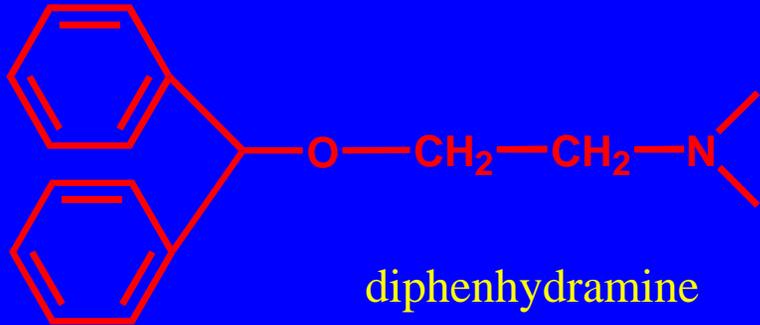
- Changements possibles au niveau du passage de la barrière hémato-méningée



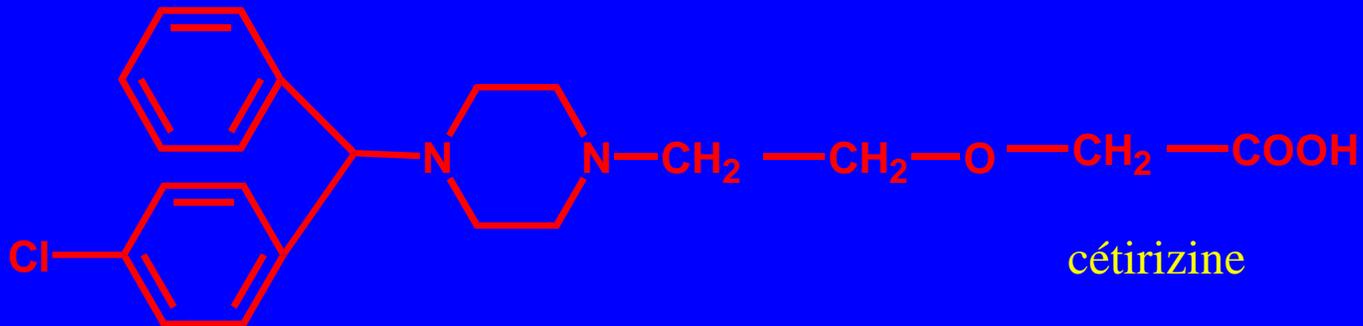
# ANTAGONISTES H1 SEDATIFS

- Autre exemple...

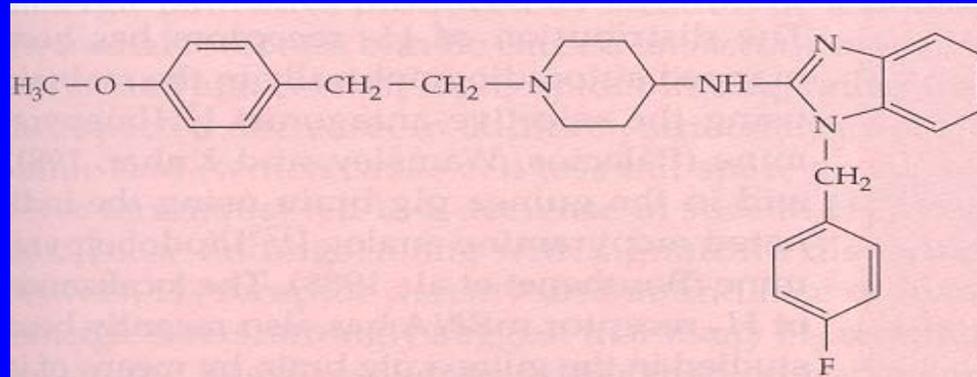
Passage important



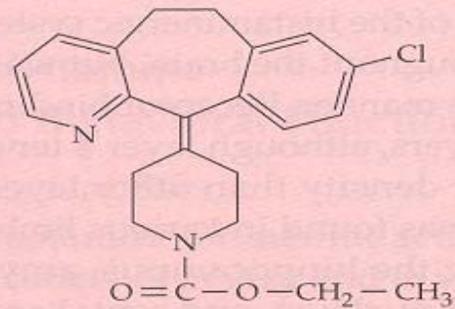
Passage faible ou nul



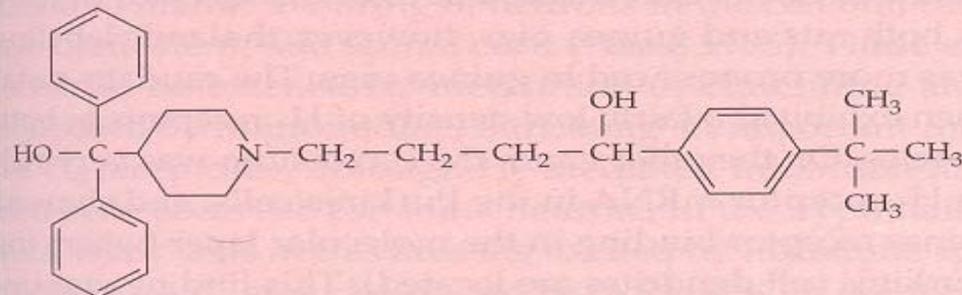
# ANTAGONISTES H1 NON-SEDATIFS



Astemizole



Loratadine

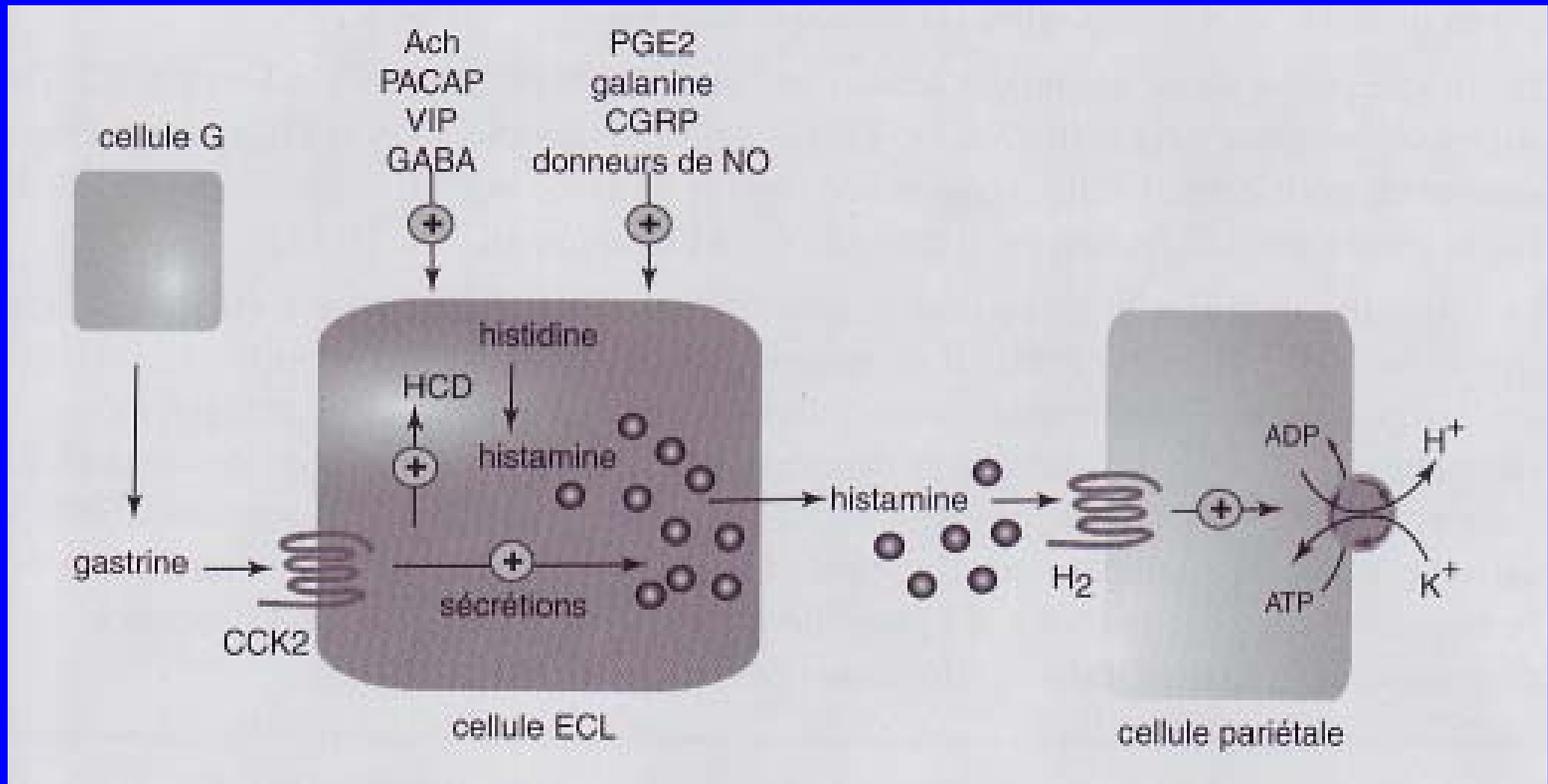


Terfenadine

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

	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		

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



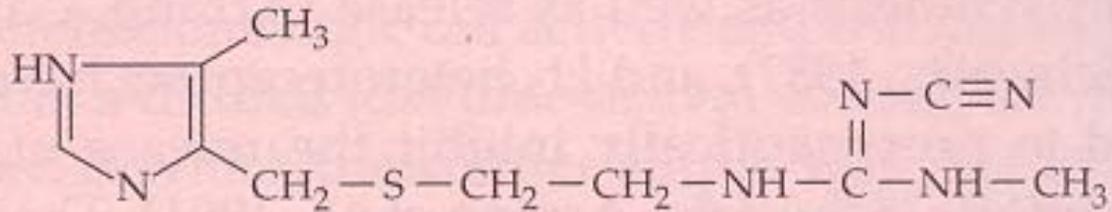
**La pompe à protons H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, qui assure la sécrétion acide de l'estomac, est stimulée par la liaison de l'histamine aux récepteurs H2**

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

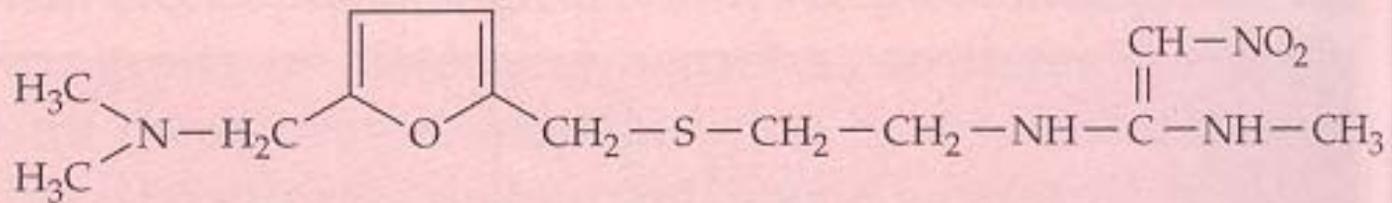
# RECEPTEURS H2 ET REGULATION DE LA SECRETION ACIDE DE L'ESTOMAC

H2
Gs
Activation adenylyl cyclase
↗ AMPc
Activation PKA
Activation H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase
↗ <b>Secrétion acide de l'estomac</b>

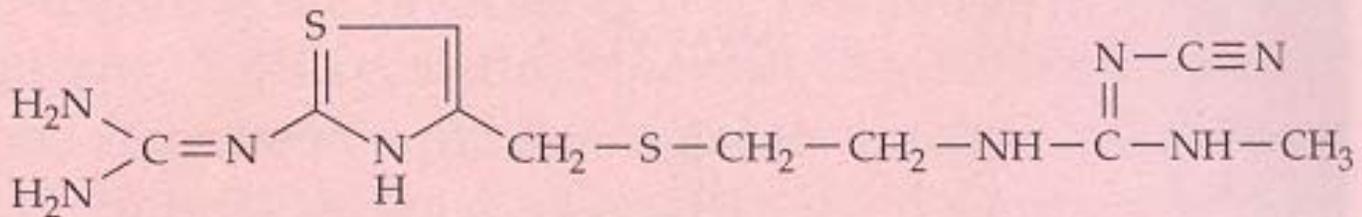
# ANTAGONISTES H2



Cimetidine



Ranitidine



Tiotidine

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

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

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

# 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

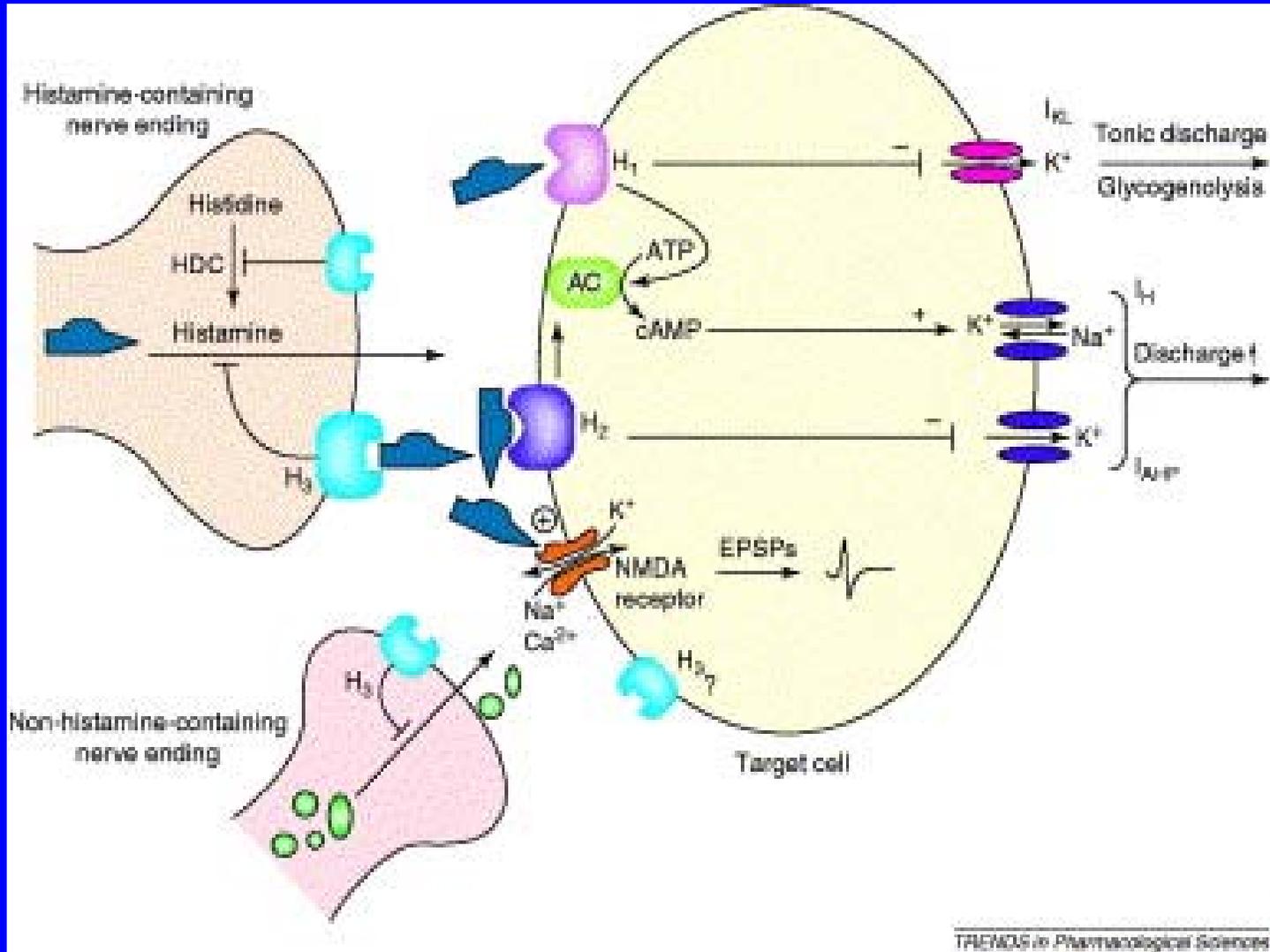
**Agoniste H3 sélectif:** R- $\alpha$ -méthylhistamine

**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

# HISTAMINE – INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES ET AUTRES



# 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

