

Une question ...

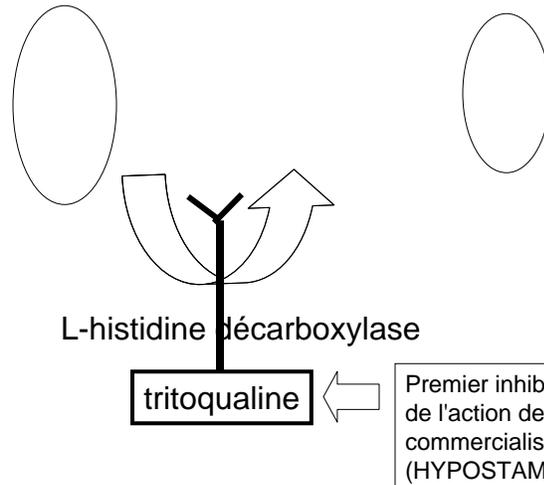
Comment a-t-on découvert l'histamine ?

- par synthèse chimique
- par analyse d'extraits végétaux (ergot de seigle, ...)
- par analyse d'extraits de tissus animaux
- par aucune de ces approches

L'histamine ...

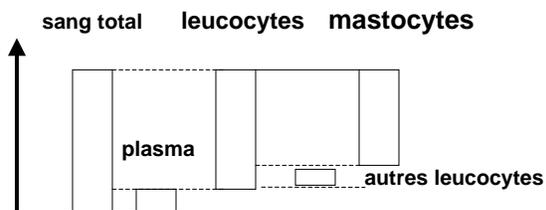
- ➔ synthèse chimique en 1907 ...en tant que curiosité chimique...
 - ⇒ détection d'un produit identique dans les extraits d'ergot de seigle... et causant une profonde vasodilatation
 - ⇒ même effet avec des extraits de tissus
 - ⊖ donne la même image clinique que celle d'une réaction allergique très grave
 - ➔ reconnu comme molécule biologique (et pas un produit de putréfaction...) en 1927 ...

De l'histidine à l'histamine ...



Localisation de l'histamine

1. sang



2. tissus ...le mot vient de ἵστος ("*histos*" = tissus !!)

- peau
- poumon
- tractus gastrointestinal
- système nerveux central

Actions de l'histamine

- **↑ de la perméabilité capillaire et vasodilatation**

- ☛ rougeurs
- ☛ inflammation

signes cliniques cutanés

- bronchoconstriction
important chez le cobaye mais sous rétrocontrôle
H₂ chez l'homme

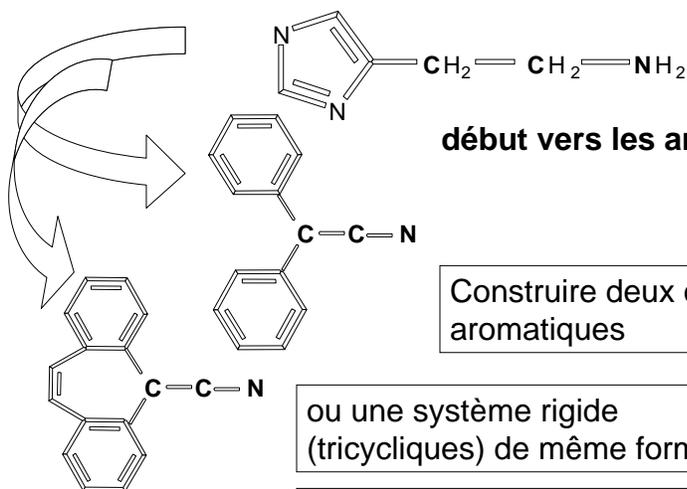
- **↑ de la sécrétion d'HCl**
(cellules pariétales de l'estomac)

- **neurotransmission**

- ☛ réactions d'éveil, tachycardie, hypertension
- ☛ nausées, vomissement
- ☛ migraines

signes cliniques neurologiques et comportementaux

De l'histamine aux anti-histaminiques ...



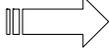
début vers les années 1940...

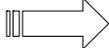
Construire deux cycles aromatiques

ou un système rigide (tricycliques) de même forme

→ tous les antihistaminiques H1

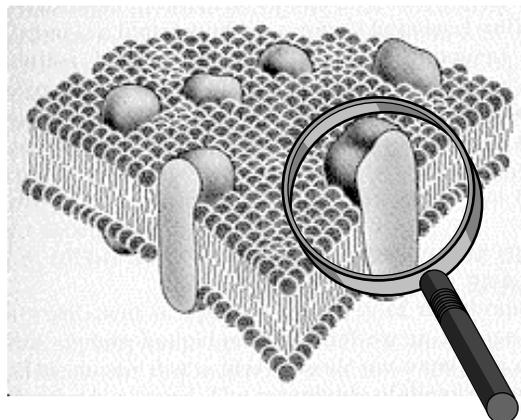
Rationalisation par la connaissance du récepteur

- récepteur H₁
 - SNC
 - périphérie

action médiée par les phosphoinositides
- récepteur H₂
 - estomac
 - poumon
 - SNC

action médiée par l'AMP cyclique
- récepteur H₃
 - SNC

Topologie du récepteur H1

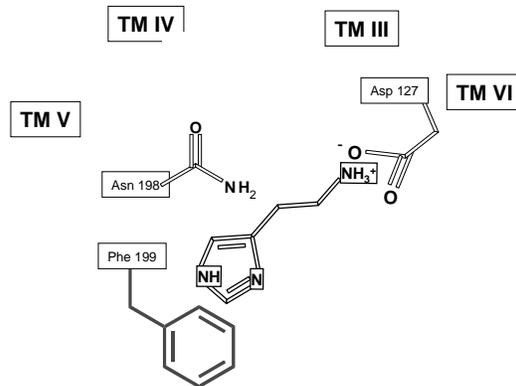


la membrane cellulaire ...

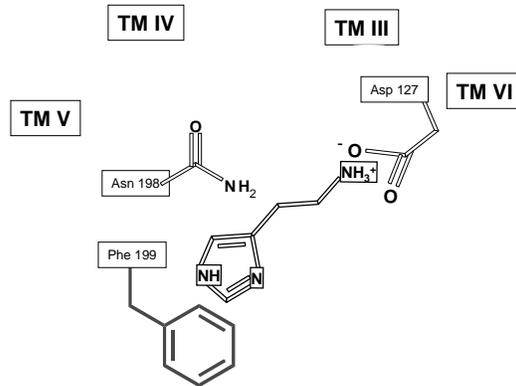
Topologie du récepteur H1



Liaison de l'histamine au récepteur H1

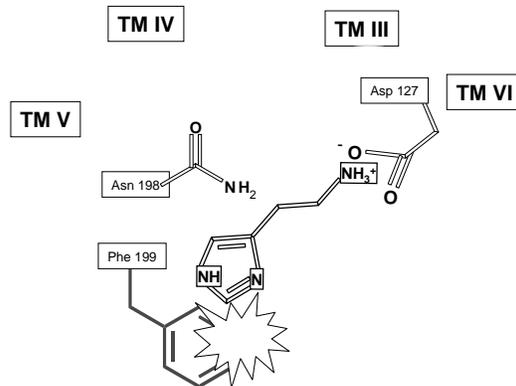


Liaison de l'histamine au récepteur H1



Asp 127: site de liaison des bioamines

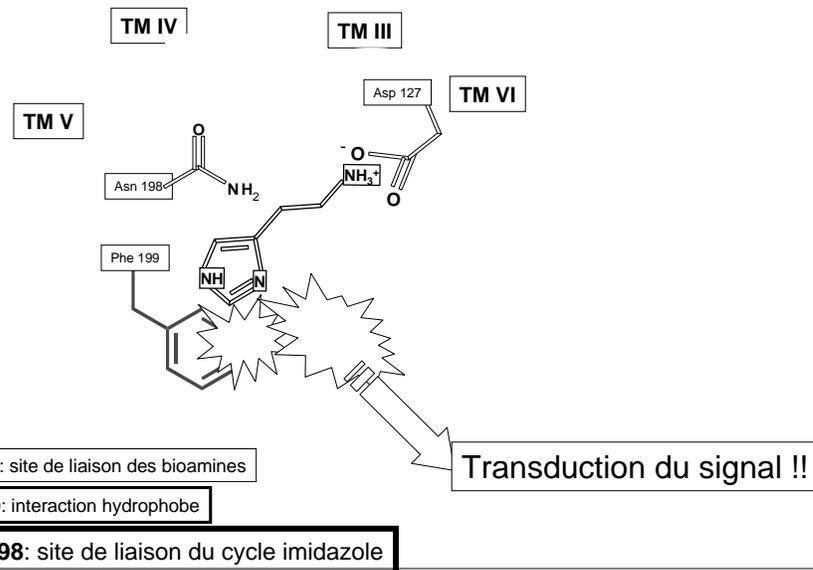
Liaison de l'histamine au récepteur H1



Asp 127: site de liaison des bioamines

Phe 199: interaction hydrophobe

Liaison de l'histamine au récepteur H1

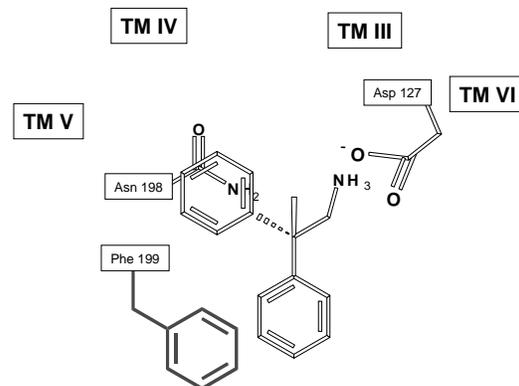


antihistaminiques

17/12/2004

13

Liaison d'un antagoniste ...

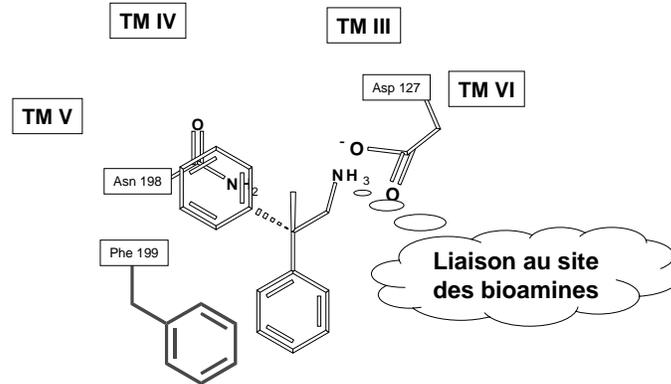


antihistaminiques

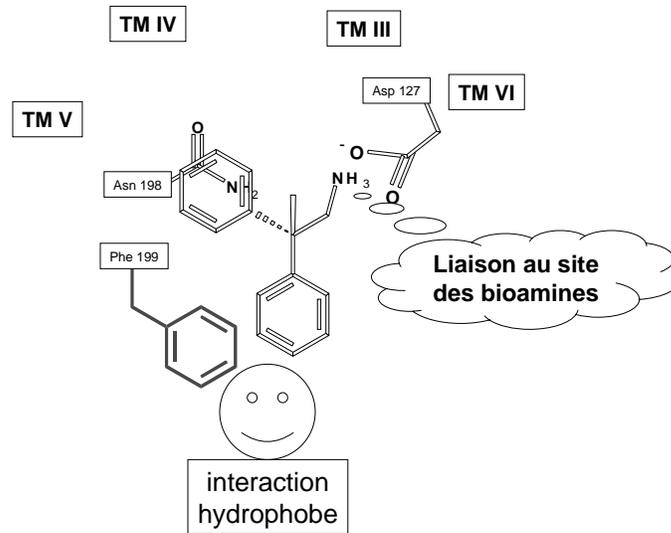
17/12/2004

14

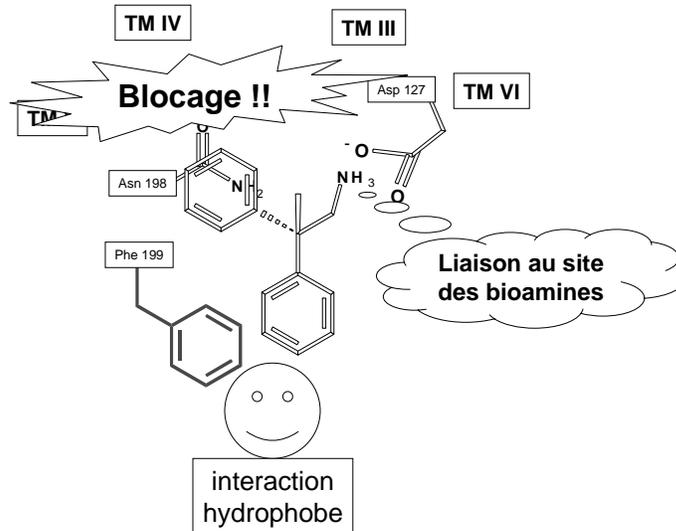
Liaison d'un antagoniste ...



Liaison d'un antagoniste ...



Liaison d'un antagoniste ...



antihistaminiques

17/12/2004

17

Une famille d'antagonistes H1....

Nom DCI

nom commercial en Belgique

- alimémazine
- prométhazine
- dimenhydrinate
- diphenhydramine
- dexchlorphéniramine
- ciproheptadine
- dimétindène
- méclozine
- cetirizine
- loratadine
- fexofenadine

THERALENE
 PHENERGAN
 PARANAUSINE / VAGOMIN
 BENYLIN
 POLARAMINE
 PERIACTIN
 FENISTIL
 AGYRAX / POSTAFENE
 ZYRTEC / REACTINE
 CLARITINE / SANELOR
 TELFAST

et plus récemment

- lévocetirizine
- desloratadine

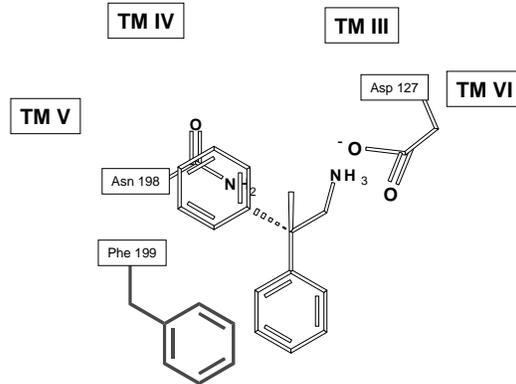
XYZAL
 AERIUS

antihistaminiques

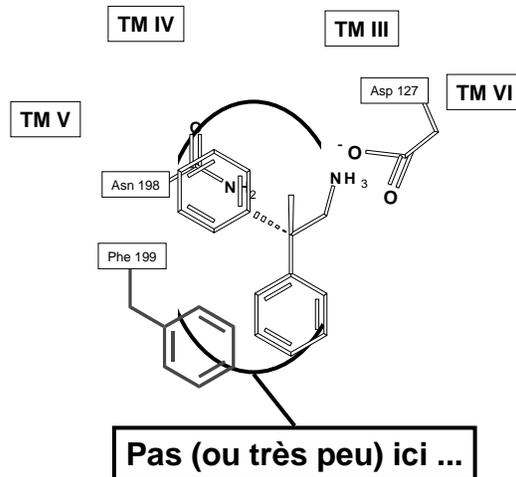
17/12/2004

18

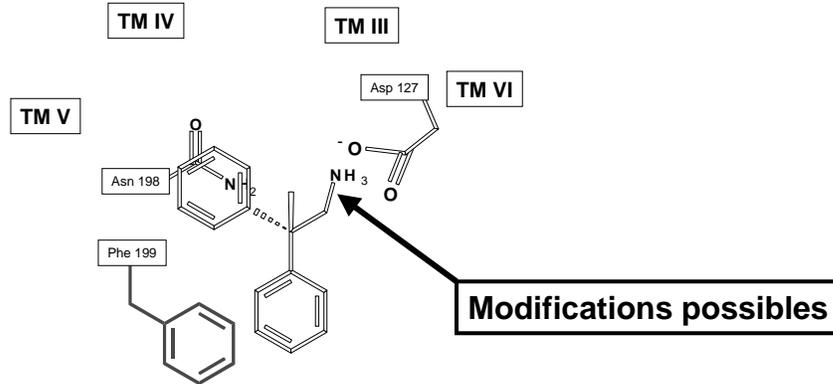
Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?

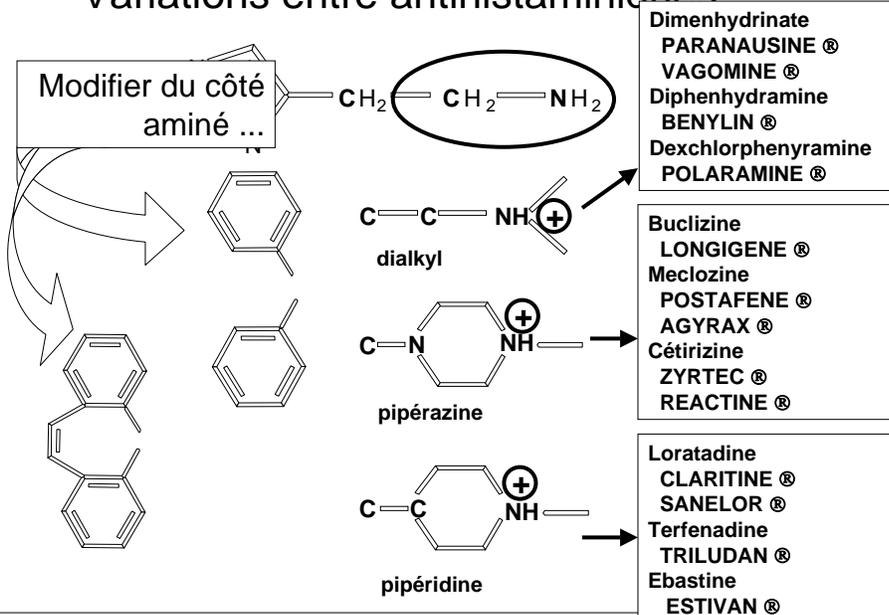


antihistaminiques

17/12/2004

21

Variations entre antihistaminiques



antihistaminiques

17/12/2004

22

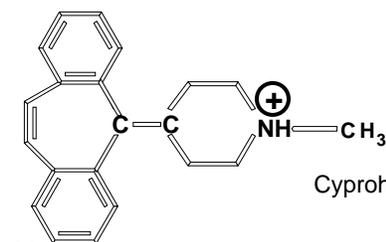
L' antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

Cahier des charges

- Pouvoir de sédation faible
- Eviter les effets anticholinergiques
- Obtenir une action rapide et prolongée

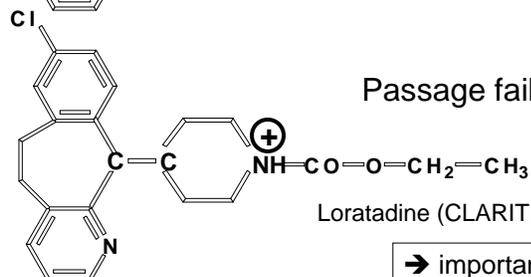
Pouvoir de sédation faible ...

→ Modulation du passage de la barrière hémato-méningée ...



Passage important

Cyproheptadine (PERIACTIN®)



Passage faible ou nul

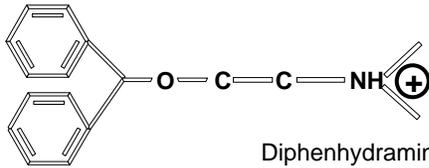
Loratadine (CLARITINE® / SANELOR®)



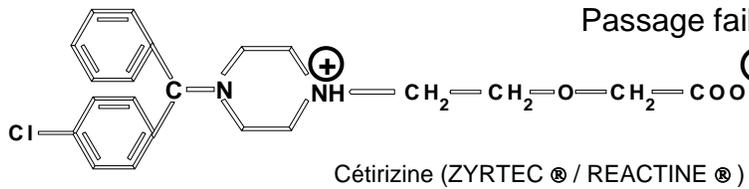
→ importance de la chaine...

Pouvoir de sédation faible ...

Autre exemple...



Passage important



Passage faible ou nul



→ importance de la longueur de la chaîne et de la polarité

antihistaminiques

17/12/2004

25

Molécules à passage hémato-méningé important et causant de la sédation ...

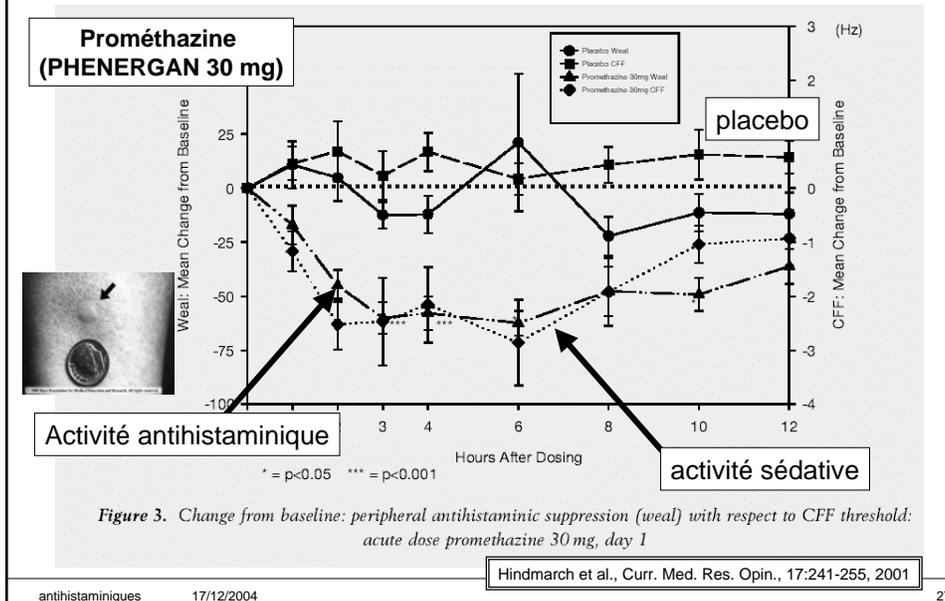
Nom DCI	nom commercial	sédation	OTC
alimémazine	THERALENE	+++	oui (partiel.)
prométhazine	PHENERGAN	+++	oui
dimenhydrinate	PARANAUSINE	+++	oui
	VAGOMINE	+++	oui
diphenhydramine	BENYLIN	+++	oui
oxomémazine	DOXERGAN	++	non
dexchlorphéniramine	POLARAMINE	++	oui
ciproheptadine	PERIACTIN	++	oui
dimétindène	FENISTIL	+	oui
méclozine	AGYRAX	+	oui
	POSTAFENE	+	oui

antihistaminiques

17/12/2004

26

L'activité antihistaminique et l'activité sédatrice des anciens antihistaminiques vont de pair

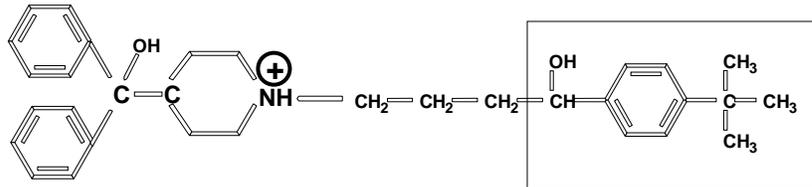


Premières molécules à faible passage hémato-méningé...

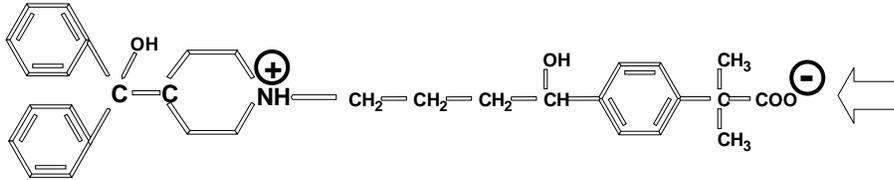
- astémisole
 - terfénadine
- } Retirés pour cause de toxicité
Torsades de pointe !!!
- fexofénadine (TELFAST®) **R/** Métabolite actif de la terfénadine

Le problème de la terfénadine ...

- la terfénadine est une pro-drogue

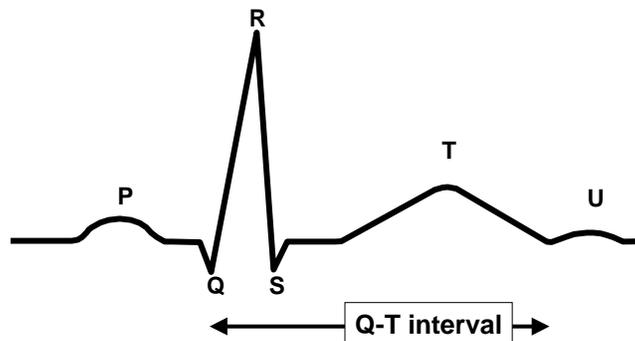


- elle subit un métabolisme "de premier passage hépatique" pour la transformer en fexofénadine qui est le produit actif ...

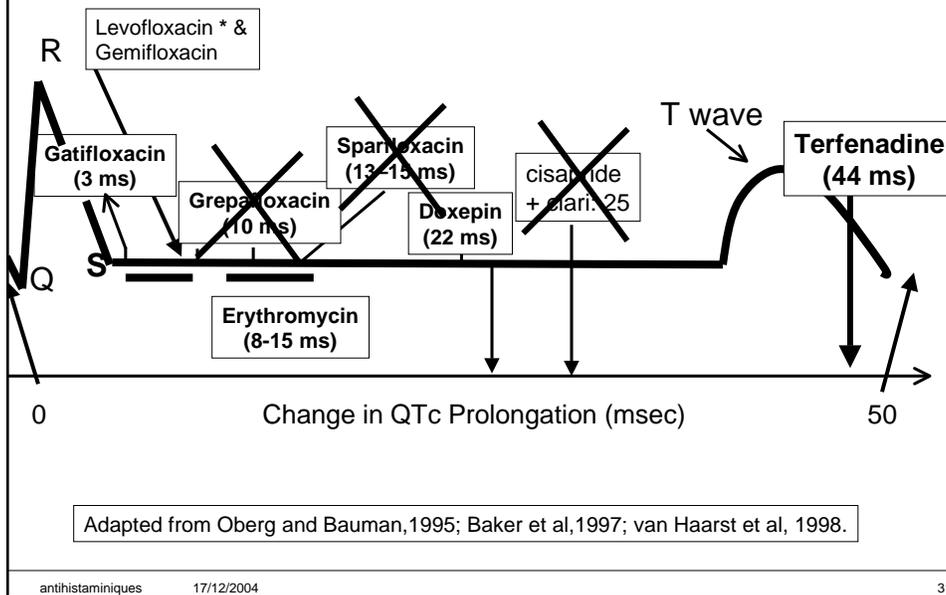


Le problème de la terfénadine ...

- si la terfénadine circule, elle provoque un allongement de l'intervalle Q-T de l'électrocardiogramme pouvant mener à des arythmies mortelles ...



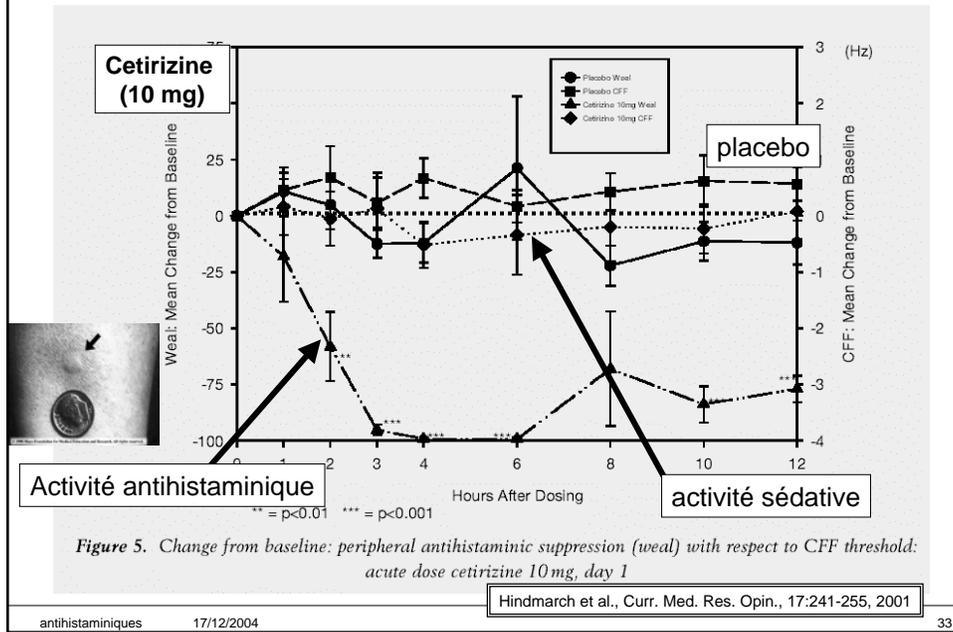
Le problème de la terfénaire ...



Nouvelles molécules à faible passage hémato-méningé...

- loratadine (CLARITINE® /SANELOR®) doit être métabolisée en desloratadine
- ébastine (ESTIVAN®) R/
- cétirizine (ZYRTEC® / REACTINE®) peu sédatif ET agissant en tant que tel...

Dissociation des activités antihistaminique et sédative



Dissociation des activités antihistaminique et sédative ...

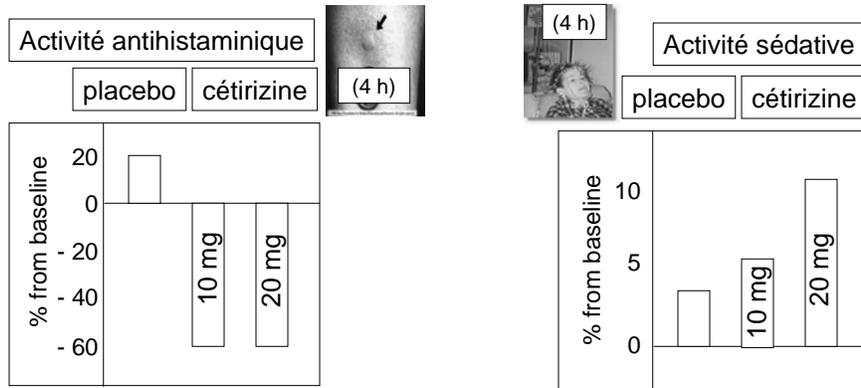
Mais, attention:



tout est une question de dose...

Dissociation des activités antihistaminique et sédatif ...

Mais, attention,
tout est une question de dose...



Adapté de Sannita et al., Eur. J. Pharmacol. 300: 33-42, 1996

antihistaminiques

17/12/2004

35

L'antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

Cahier de charges

- Pouvoir de sédation faible
- **Eviter les effets anticholinergiques**
 - élevé à moyen pour les anciennes molécules
→ troubles de la vue, rétention urinaire ...
 - faible à nul pour les nouvelles molécules
(loratadine, fexofénadine, cétirizine)
- Obtenir une action rapide et prolongée

antihistaminiques

17/12/2004

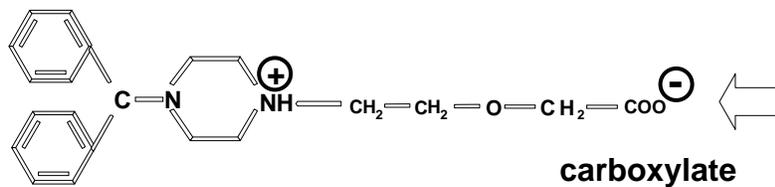
36

L'antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

Cahier de charges

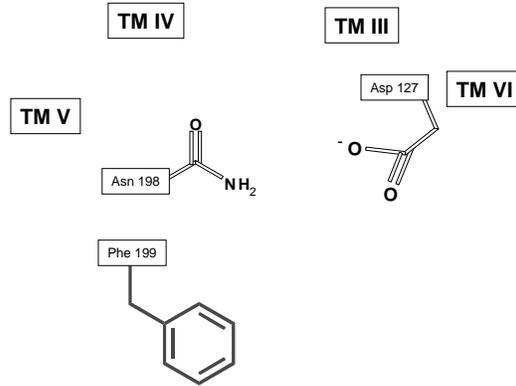
- Pouvoir de sédation faible
- Eviter les effets anticholinergiques
- **Obtenir une action rapide et prolongée**

Propriétés moléculaires de la cétirizine

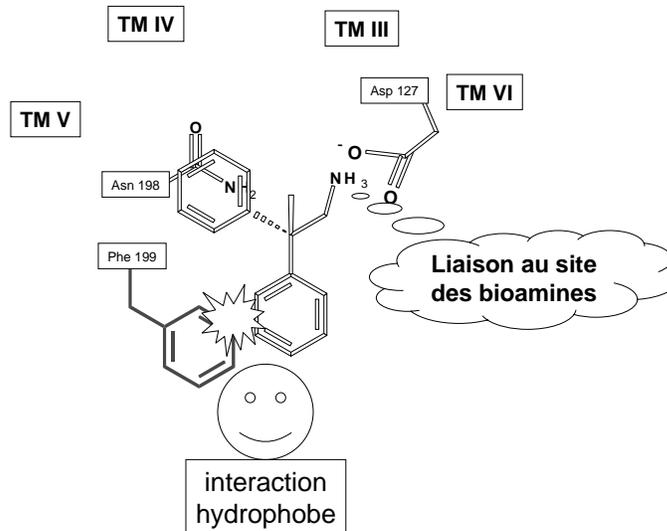


- action directe car pas de nécessité de métabolisme activateur (>< terfénaire, loratadine...)
- pas ou peu de passage de la barrière hémato méningée
- **longue durée d'occupation du récepteur**

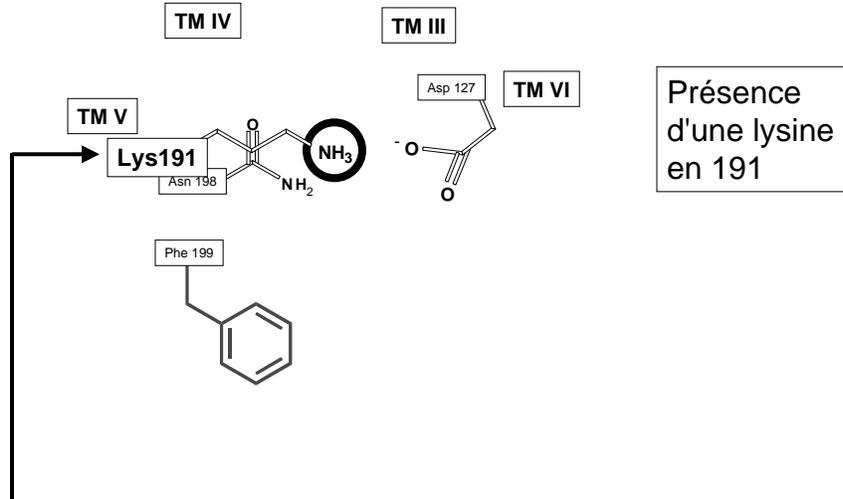
Liaison d'un antagoniste H1: le rôle du carboxylate ...



Liaison d'un antagoniste H1: rappel ...

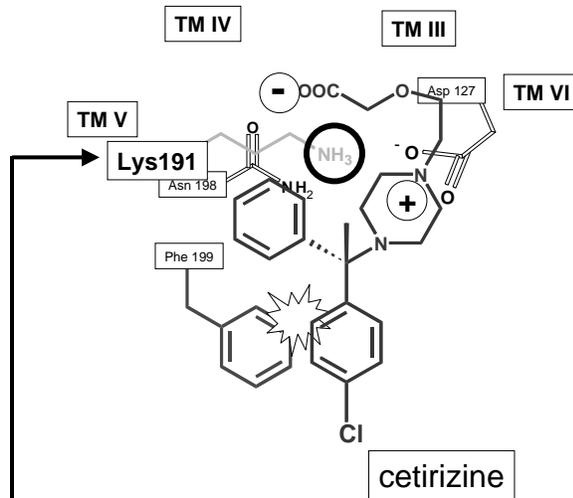


Liaison d'un antagoniste H1 : nouvelles données ...



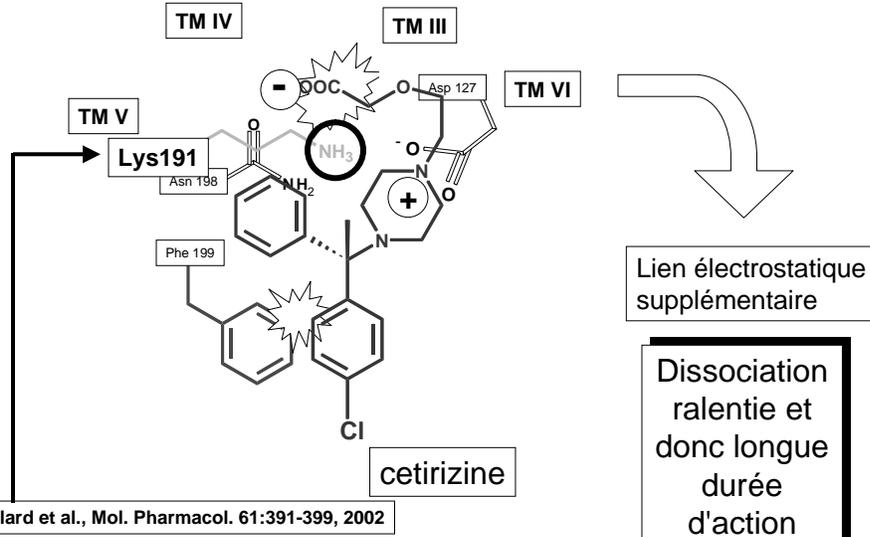
Gillard et al., Mol. Pharmacol. 61:391-399, 2002

Liaison d'un antagoniste: une nouvelle direction ...



Gillard et al., Mol. Pharmacol. 61:391-399, 2002

Liaison d'un antagoniste: une nouvelle direction ...



Action prolongée ...

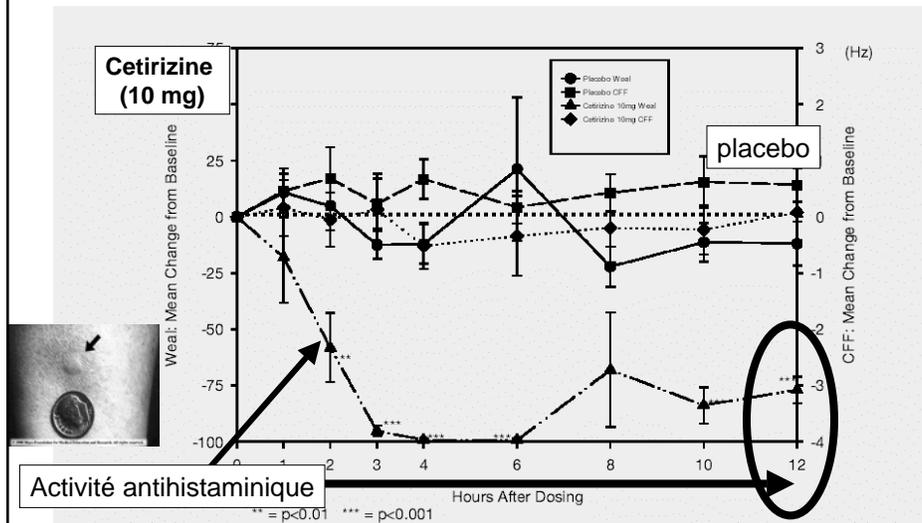


Figure 5. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose cetirizine 10 mg, day 1

Hindmarch et al., Curr. Med. Res. Opin., 17:241-255, 2001

Une longue histoire, mais ...

Sur base de ce que vous avez appris jusqu'ici, quel est, à votre avis, le conseil le plus essentiel à donner au patient lors de la délivrance d'un antihistaminique de type cétérizine, loratadine ...

- faire attention aux autres médicaments
- ne pas abuser du produit
(ne pas reprendre trop rapidement)
- attention à l'alcool !
- respecter la posologie
- attention à la somnolence

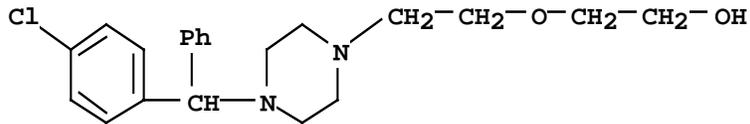
Et pour la suite ...

Sur quel point, selon vous, le pharmacien doit-il être particulièrement bien informé par la firme XXX à propos de YYY qui est en vente sans prescription ?

- les propriétés de base du produit
- les indications
- la posologie
- les effets indésirables
- les interactions médicamenteuses

Hydroxyzine, cétirizine et lévocétirizine....

Hydroxyzine

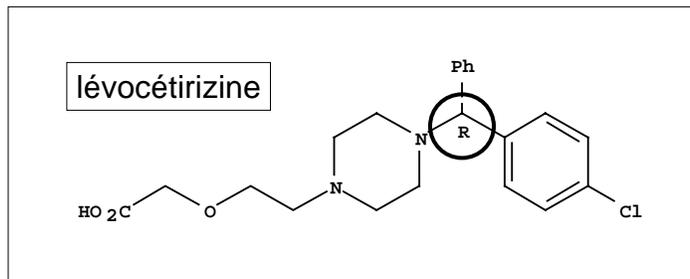
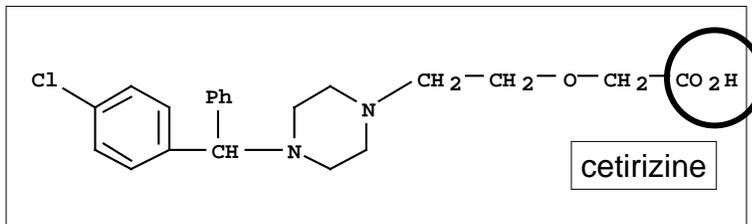


"However, chlorpromazine, perphenazine, promethazine, dixyrazine, hydroxyzine, and haloperidol were similar to aminopyrine in being fully effective in the hot-plate and tail-pinch tests"

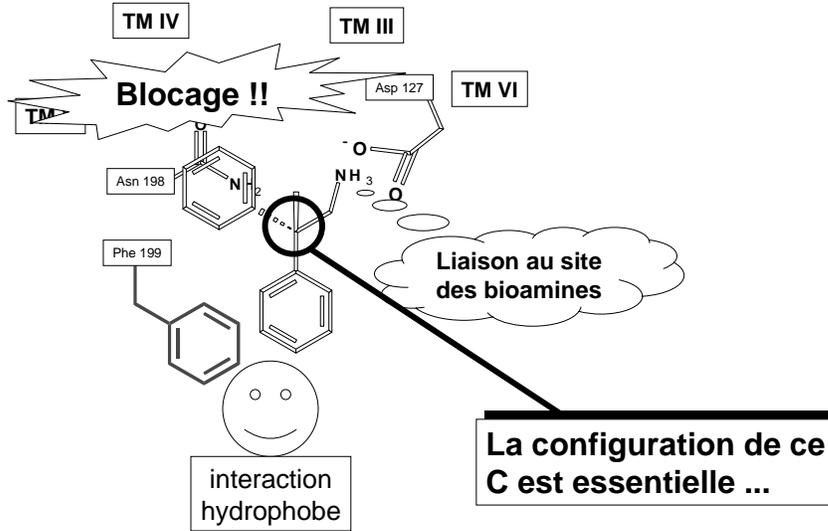
Analgesic profile of tranquillizers in multiple screening test in mice. Weller, Conrad P.; Ibrahim, I.; Sulman, Felix G. Sch. Pharm., Hebrew Univ., Jerusalem, Israel. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1968), 176(1), 176-92.

L'hydroxyzine est l'ancien ATARAX ® bien connu de nos grand'mères pour calmer les enfants allergiques et trop nerveux...

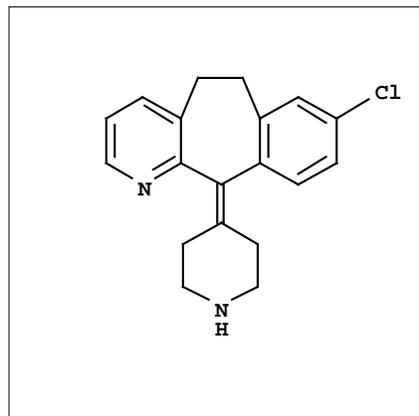
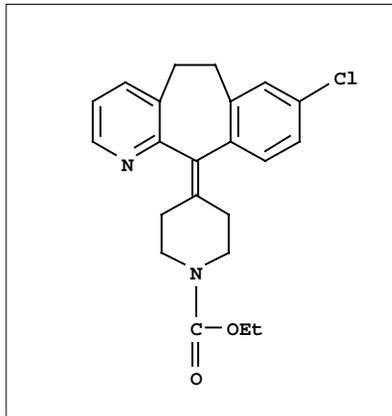
Hydroxyzine, cétirizine et lévocétirizine....



Liaison d'un antagoniste ...



Loratadine et desloratadine ...



Et voyons les applications ...

