

ANTI HISTAMINIQUES

Tableau 3: Mécanismes de libération de l'histamine mastocytaire ou leucocytaire

1. Mécanismes non immunologiques: Substances (médicaments) histaminolibérateurs

Caractéristiques:

molécules de poids moléculaire relativement élevé, de caractère basique (alcaloïdes), administrées surtout par voie parentérale.

Agents responsables:

composé 48/80 (polymère mixte de phénéthylamine et de la formaldéhyde);

opiacés (morphine, héroïne, codéine);

curarisants (succinylcholine, tubocurarine);

produits radiologiques de contraste:

atropine, procaïne, polymyxine, dextran;

lectines, ionophorés au calcium, phospholipase C;

C5a: anaphylatoxine du complément.

Manifestations cliniques:

choc cardiovasculaire (procaïne) (rare);

manifestations cutanées par dilatation des vaisseaux de la microcirculation (veinules): rougeurs de la face, de la nuque et de la partie supérieure du thorax.

Traitement:

Dans le pire des cas (choc cardiovasculaire), par les sympathomimétiques (cf. *infra*).

Les manifestations cutanées sont bénignes et ont tendance à disparaître rapidement (tachyphylaxie) ou progressivement (tolérance), lors de nouvelles administrations de médicaments.

2. Mécanismes immunologiques: allergies de type I (immédiat) ←

Caractéristiques: (Figure 3).

Agents responsables¹:

antibiotiques (pénicillines, streptomycine, tétracyclines, céphalosporines);

anesthésiques locaux; organo-mercuriels; produits iodés de contraste; vitamine B₁₂, bromsulfaïne, fluorescéine.

Manifestations cliniques:

système cardiovasculaire: collapsus, hypotension; choc anaphylactique, év. arythmies, arrêt cardiaque, infarctus; év. nausées et vomissements;

bronchospasme, œdème laryngé, rhinites.

Territoire cutané²:

prurit, urticaire, œdème de Quincke.

Traitement:

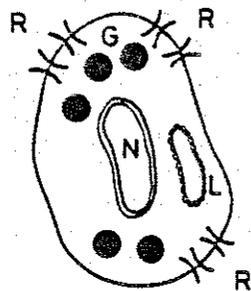
Choc anaphylactique: sympathomimétiques (antagonistes physiologiques): adrénaline, i.v.: 0.25-0.5 mg dilué dans 10 ml NaCl 0.9% à répéter au besoin toutes les 10-20 min, év. intracardiaque ou à la base de la langue.

Asthme allergique, rhinites: méthylxanthines (théophylline) (ch. 19); corticostéroïdes (chs. 19 et 31); antihistaminiques; cromoglycate de sodium (ch. 19) (prophylactique); tritoqualine (Figure 1, Tableau 10) (prophylactique).

¹ Certains effets indésirables de l'acide acétylsalicylique (aspirine), tels que polypes nasaux et bronchospasmes, ont été longtemps assimilés à des allergies de type I. On les considère aujourd'hui comme des réactions d'hypersensibilité (non immunologiques) (ch. 37), dues à une production excédentaire de leucotriènes (ex. SRS-A).

² Les réactions cutanées dites de photosensibilité causées par l'exposition à la lumière solaire (UV de 320 à 400 nm) sont dues à divers médicaments administrés *per os* (acide nalidixique, amiodarone, antihistaminiques H₁, bénomaxapofène, griséofulvine, phénothiazines, piroxicam, quinidine, sulfamides, sulfonylurées, tétracyclines et thiazides) ou pour certains d'entre eux, localement sur la peau (anthralines, psoralènes, ch. 49). Ces réactions (érythèmes, œdèmes, urticaires et eczémas) se manifestent dans les 5 à 22 h après administration ou application du médicament incriminé. Dans les manifestations photoallergiques (à différencier des réactions phototoxiques qui se manifestent chez la plupart des personnes traitées par une quantité suffisante du médicament et exposées à des radiations de longueur d'onde appropriée), il y a vraisemblablement formation d'un photoantigène, résultant d'une réaction catalysée par la lumière entre la substance administrée et une protéine du territoire cutané. Certains médicaments, responsables de phototoxicité, peuvent également être la cause de réactions photoallergiques.

Figure 3. Mécanismes impliqués dans les allergies de type I.



LEUCOCYTES BASOPHILES

N=Noyau; L=lysosomes
G=granules de stockage (500 à 1000 par cellule) de l'histamine, sérotonine, héparine et autres médiateurs primaires;
R=Récepteurs pour Ig-E, 100.000 à 500.000 par cellule



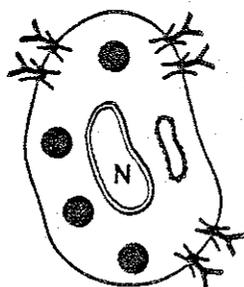
LYMPHOCYTES B

N=Noyau; RER=Réticulum endoplasmique granulaire

+

A = ANTIGENE; H-A = HAPTENE - ANTIGENE
PREMIERE EXPOSITION

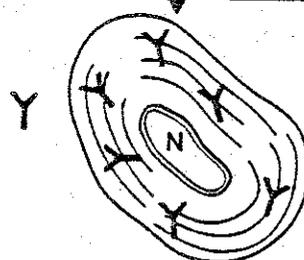
ACTIVATION



Liaison Ig-E ↔ Récepteurs

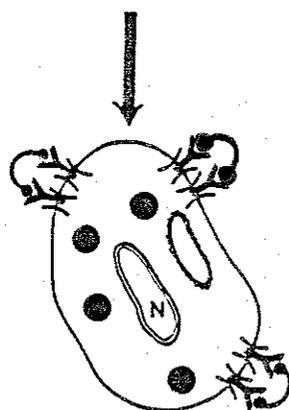
+

A ou H-A
DEUXIEME EXPOSITION



LYMPHOCYTES B ACTIVÉS

Prolifération du RER; Synthèse de Ig-E
Sécrétion de Ig-E



Liaison Ig-E ↔ Antigène:
1A ou 1 H-A pour 2 Ig-E

EXOCYTOSE

méthyltransférase ↑
entrée de calcium
protéine kinase C (Calcium-dépendante) ↑
phospholipase A₂ ↑
adénylate cyclase ↑
AMPc ↑
protéine kinase A (AMPc-dépendante) ↑↑

MEDIATEURS PRIMAIRES

histamine ↔ héparine
sérotonine
ECF (facteur chimiotactique pour les éosinophiles)
NCF (facteur chimiotactique pour les neutrophiles)
Enzymes lysosomiales (protéases)

MEDIATEURS SECONDAIRES

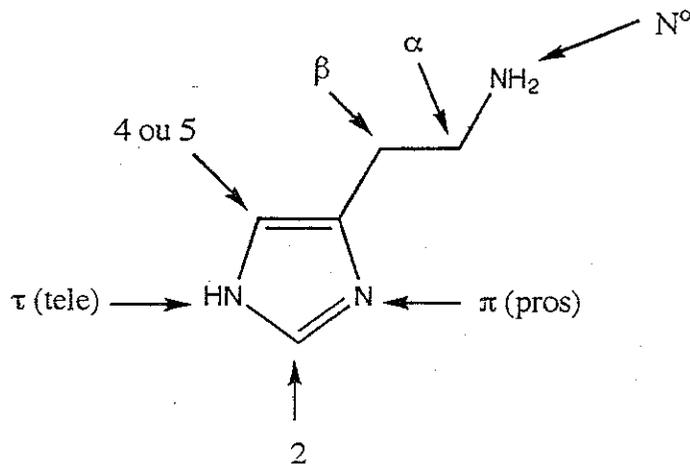
prostaglandine D₂
leucotriènes C, D, E (SRS-A)
PAF (facteur activateur de plaquettes)

Les allergies de type I résultent de l'exposition à une substance antigénique (A) ou à un haptène (H, lié à une protéine ou à un polysaccharide exogène ou endogène, H-A), qui déclenchent la synthèse et la sécrétion d'anticorps de type Ig-E par les lymphocytes activés. Ces anticorps se fixent à des récepteurs à Ig-E (1000 à 500.000 récepteurs par cellule mastocytaire ou leucocyte basophile) situés dans la membrane des cellules cibles. Lors d'une nouvelle exposition à la même substance ou à une molécule apparentée (réaction croisée), les anticorps des mastocytes et des leucocytes basophiles fixent les molécules d'antigènes (1 antigène pour 2 molécules d'Ig-E). Cette fixation déclenche une cascade d'événements cellulaires

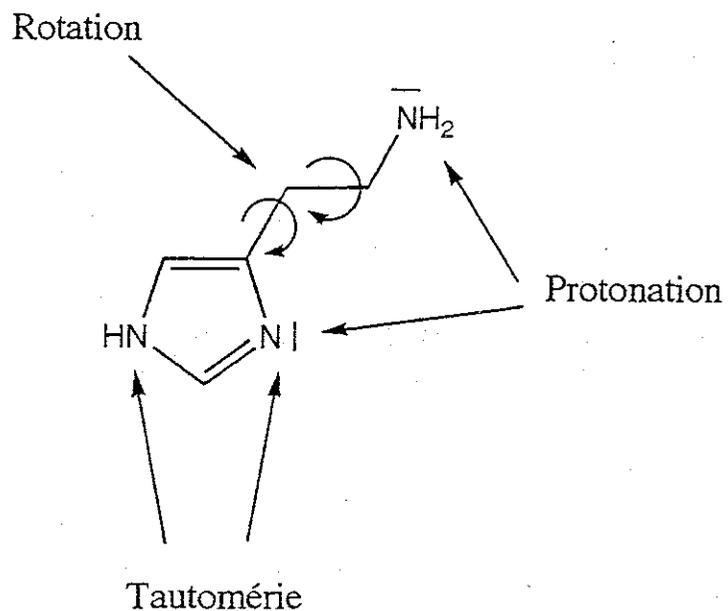
relativement complexes, impliquant le métabolisme des phospholipides (méthyltransférase, lipase) et les mouvements de calcium intramembranaire et cytoplasmique. Le calcium peut également activer des réactions de phosphorylation *via* la stimulation de la protéine kinase C (dépendante du calcium). L'activité de l'adénylate cyclase est modifiée de façon bimodale (stimulation puis inhibition) avec élévation transitoire (suivie d'activation de la protéine kinase A), puis abaissement du taux d'AMPc. Aussi le rôle de ce messager dans ce processus de sécrétion par exocytose n'est pas encore déterminé. Néanmoins, les agents pharmacologiques qui augmentent le taux d'AMPc dans le mastocyte ou le leucocyte basophile, tels que les inhibiteurs de la phosphodiesterase (théophylline) et les sympathomimétiques de type β₁ ou β₂ inhibent le processus de sécrétion. La phase terminale de ces événements est la libération, par exocytose, du contenu des granules (500 à 100 par cellule) des mastocytes ou des leucocytes basophiles. L'histamine, ainsi que d'autres médiateurs présents dans la cellule (sérotonine, facteurs chimiotactiques, héparine, protéases) ou formés au cours de la cascade (prostaglandines, PAF, leucotriènes dont le SRS-A) sont responsables des diverses manifestations cliniques. Les autres types d'allergies médicamenteuses (type II, cytotoxique, type III/IV retardées, cf. Tableaux 4 et 5) ne découlent pas apparemment de mécanismes impliquant la libération d'histamine et d'autres médiateurs des mastocytes ou des basophiles.

Description chimique de l'histamine

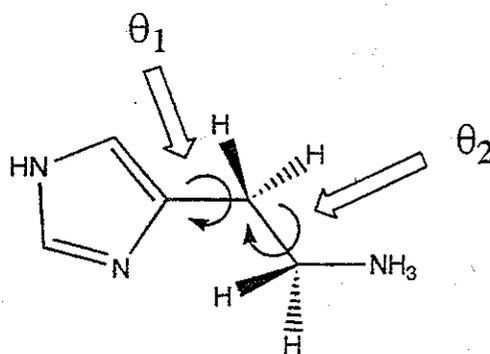
Conventions pour la nomenclature



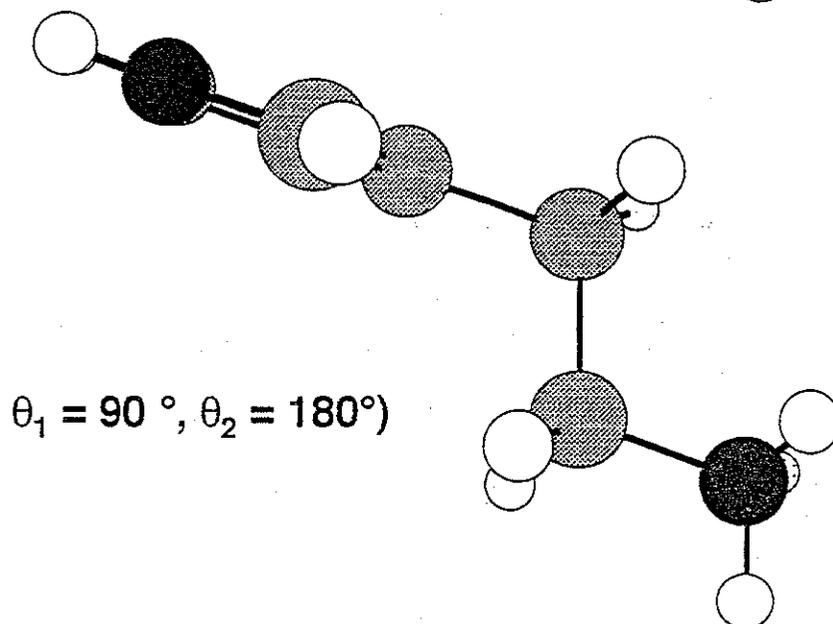
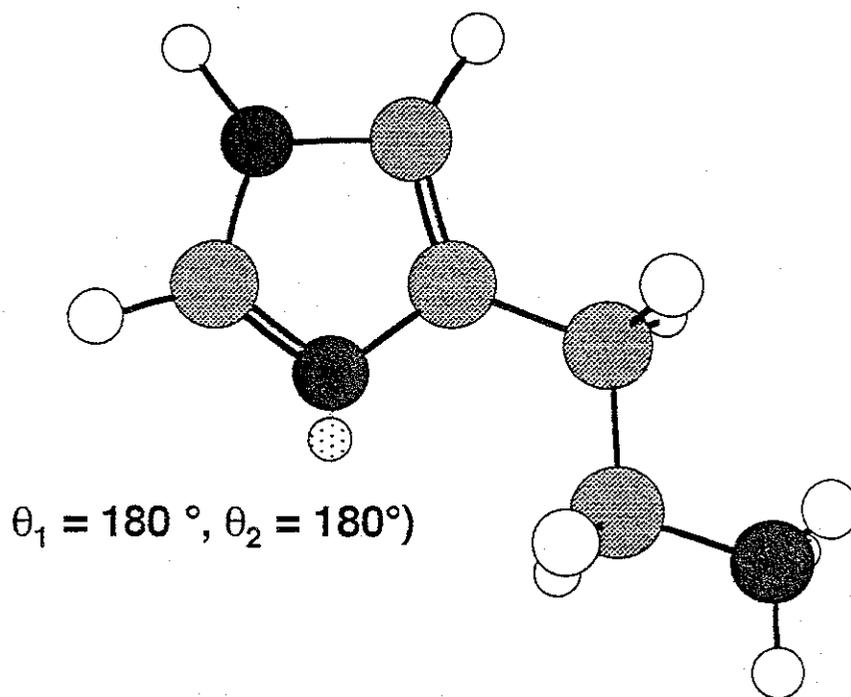
Phénomène	Effet	Cause
Protonation	Charge	Azote basique
Tautomérie	Position de N-H et N:	Imidazole
Conformation	Forme	Flexibilité de la chaîne latérale



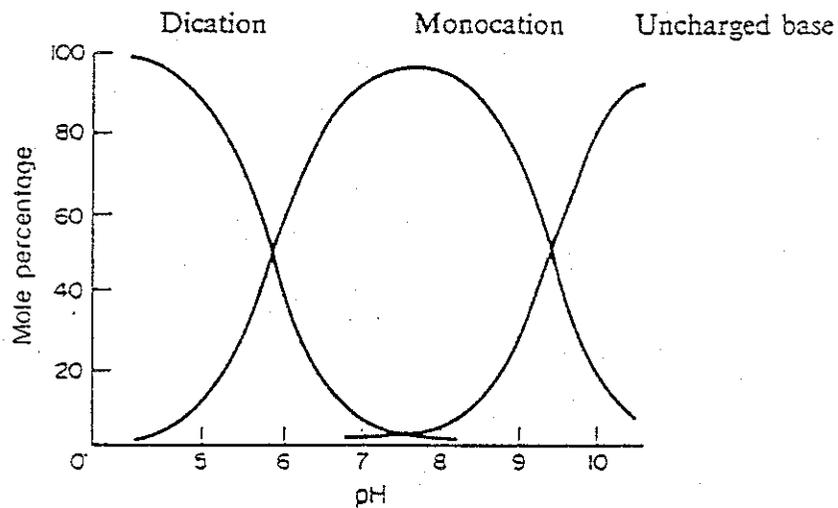
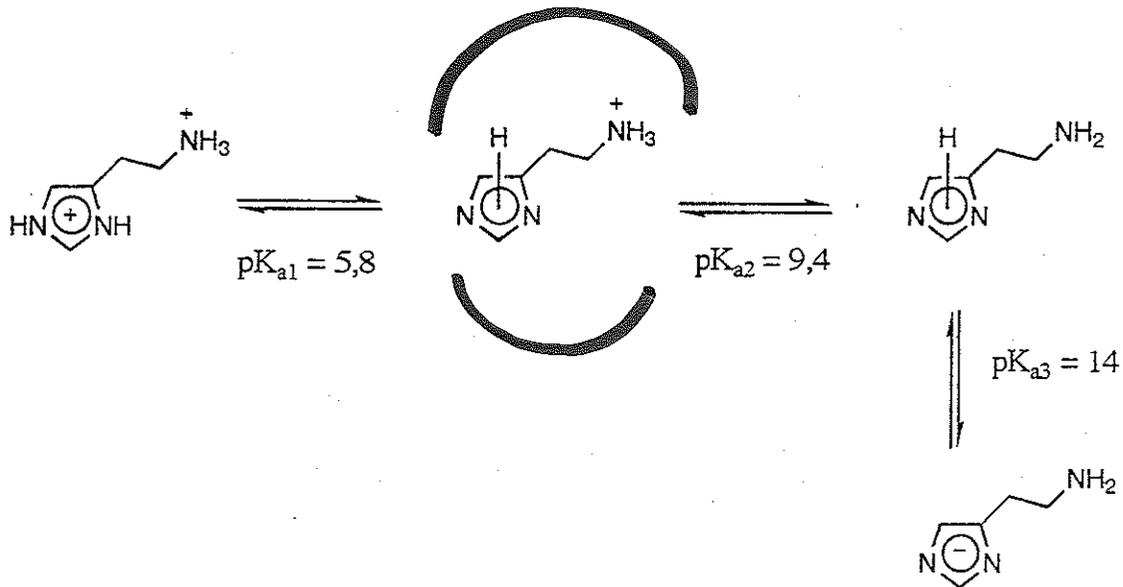
Conformation de l'histamine



Rotation du noyau imidazole



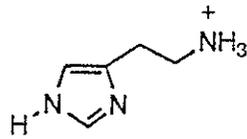
Equilibre de protonation de l'histamine



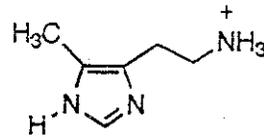
Espèce	Contribution relative (mole %)	
	pH 7,4	pH 5,4
Dication	2,4	71,5
Monocation	96,6	28,5
Non chargée	1	3×10^{-3}
Anion	$2,5 \times 10^{-7}$	1×10^{-11}

Forme active de l'histamine

Recherche d'une conformation active



100 %

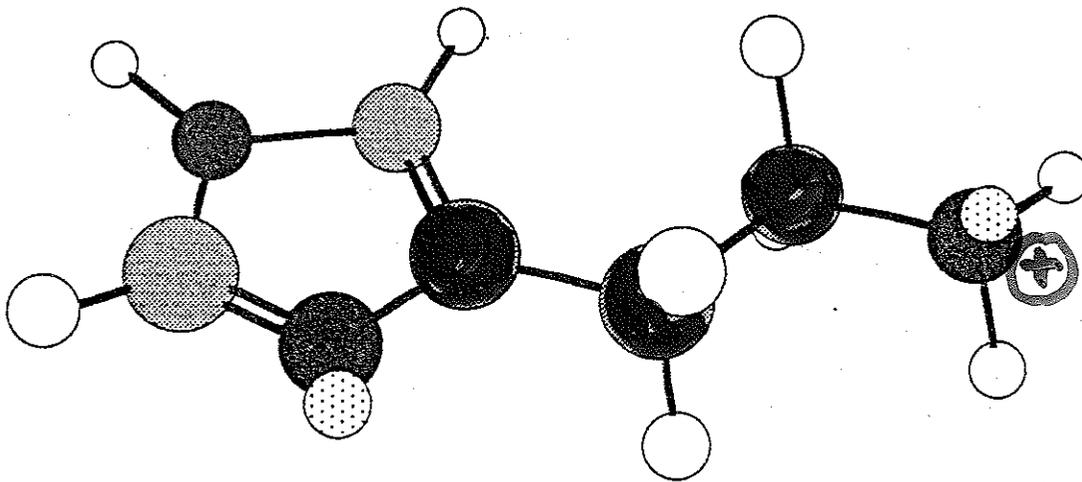


④ methyl histamine

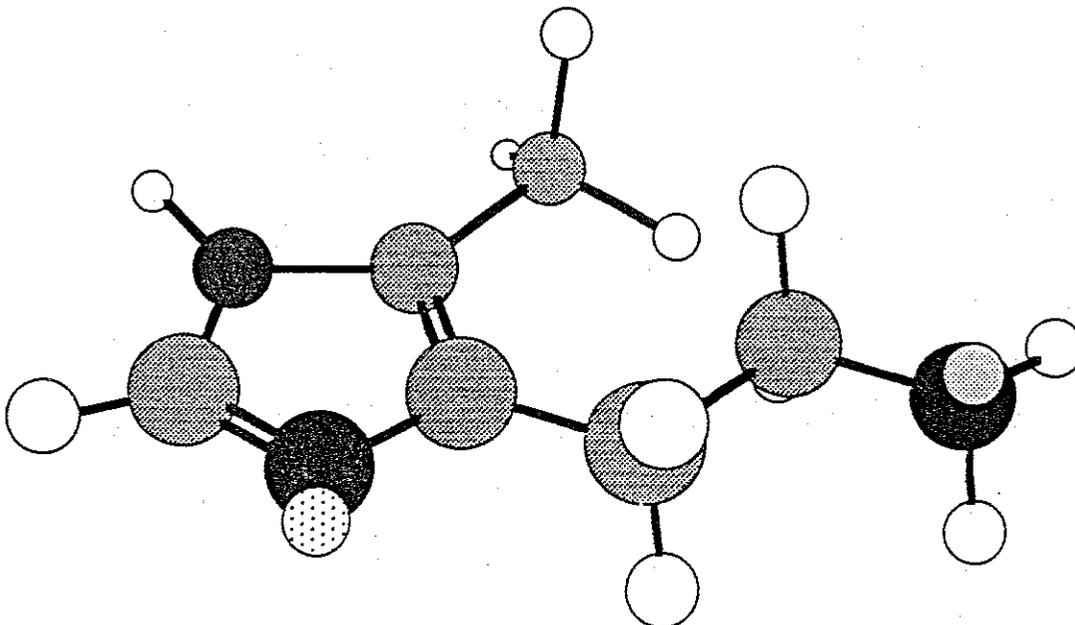
= INACTIVE

H1 = 0,2 %, H2 = 40 %

“Conformation H1 indispensable” $\theta_1 = 0^\circ$ $\theta_2 = 180^\circ$

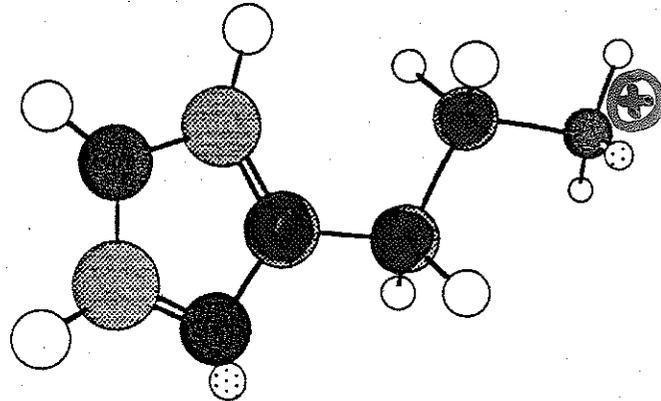
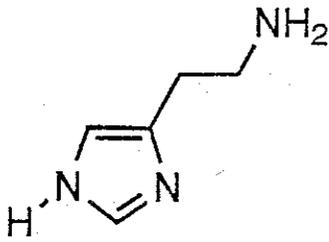


“Interdite” pour la 4-methyl histamine

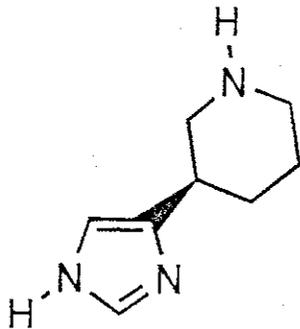


Forme active de l'histamine

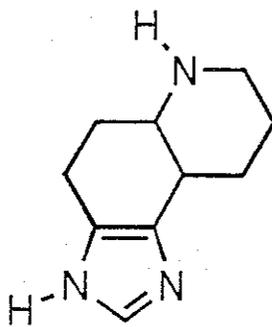
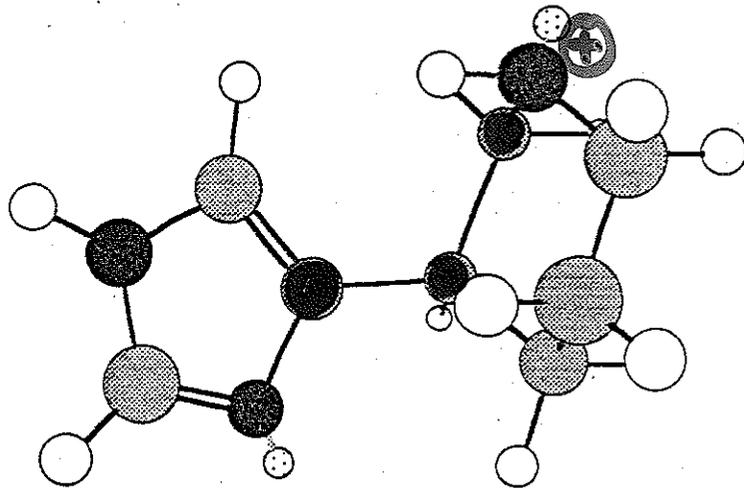
Analogues rigides



"Conformation H1 indispensable" $\theta_1 = 0^\circ$ $\theta_2 = 180^\circ$



NA



NA

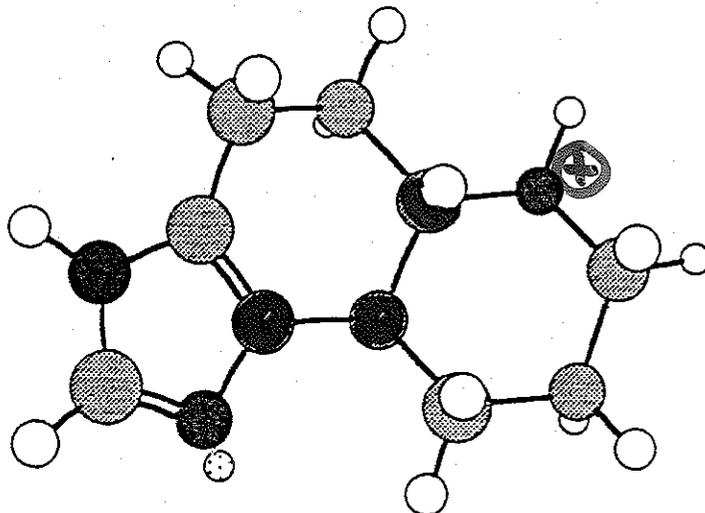
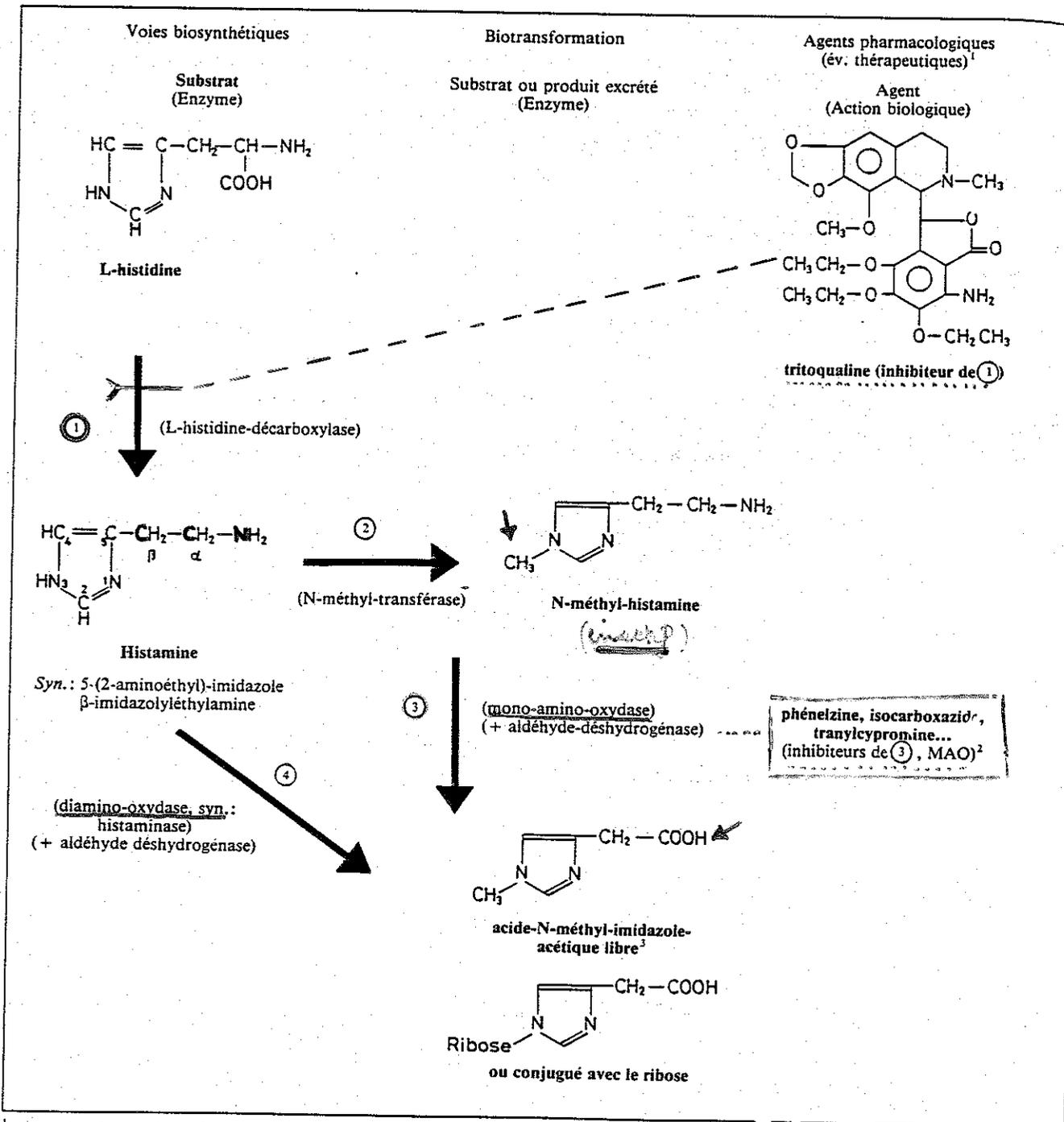


Figure 1. Structure chimique, biosynthèse et biotransformation de l'histamine: implications pharmacologiques



¹ A l'exclusion des substances agissant sur les divers récepteurs à l'histamine (agonistes H₁ et H₂, Figure 2, et antagonistes H₁ et H₂, Tableaux 6 et 7).

² Inhibent la dégradation du métabolite principal, lui-même inactif: donc sans implications thérapeutiques (cf. ch. 25 pour la pharmacologie des IMAO).

³ Produit d'excrétion principal chez l'homme; ② et ③, voies métaboliques principales.

ANTI HISTAMINIQUES

H₁

Tableau 2: Récepteurs, actions cellulaires et effets physiologiques de l'histamine: implications physiopathologiques

Tissus/organes ¹	Type de récepteurs ²	Actions cellulaires, effets physiologiques	Implications physiopathologiques
poumons	H ₁	action cellulaire non déterminée: <u>bronchoconstriction, vasoconstriction</u> (lorsque le tonus vasculaire est normal ou faible)	<u>Asthme</u> ←
	H ₁ (évent. H ₂)	En plus: augmentation de la perméabilité microvasculaire et de la sécrétion de mucus.	<u>Œdèmes</u> ←
	H ₂	action cellulaire non déterminée: bronchodilatation (rétrocontrôle négatif lorsque le tonus vasc. est supérieur à la normale)	
estomac ³	H ₂	En plus: inhibition des sécrétions mastocytaires et leucocytaires (basophiles)	
	H ₂	stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase (AMPC+): sécrétion de ions H ⁺	<u>Hyperacidité, ulcères</u>
intestins (iléon, colon)	H ₁	contraction (dosage biologique de l'histamine: <u>iléon isolé du cobaye</u>)	
cœur	H ₂	dilatation (AMPC+ ?)	
	H ₂	stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase (AMPC+): effet chronotrope+ effet inotrope+	<u>Arythmies</u>
système cardiovasculaire	H ₁	action cellulaire non déterminée: effet inotrope+	
	H ₂	stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase (AMPC+): diminution de la résistance périphérique	<u>Hypotension, év. collapsus, cardiovasculaire</u>
	H ₂	action cellulaire non déterminée: diminution de la résistance périphérique	<u>Hypotension</u>
système nerveux central ³ (cervelet < cortex < subst. noire < hypothalamus)	H ₁ (évent. H ₂)	<u>Augmentation de la perméabilité microvasculaire</u>	<u>Œdèmes</u>
	H ₁ + H ₂	neurotransmetteur	<u>Hypothermie?</u>
	H ₂	stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase (AMPC+)	<u>Inhibition de la sécrétion de prolactine? Dépression?</u>
	H ₁	idem <i>via</i> mouvements intramembranaires ou cellulaires de calcium? métabolisme des phosphoinositides (IP ₃)	<u>Tachycardie, hypertension, réactions d'éveil, stimulation de la sécrétion de prolactine, migraines, vomissements, antidiurèse (sécrétion ADH)?</u>
tranches de cortex (souris)	H ₁	glycogénolyse	?
neuroblastomes en culture (souris)	H ₁	stimulation de l'activité de la guanylate cyclase (GMPc+)	?
muqueuse nasale ³	H ₁ ?	augmentation de la perméabilité microvasculaire	<u>Vasodilatation</u> ←
peau ³	H ₁ + H ₂	idem	<u>Vasodilatation cutanée, érythème, augmentation de la sensibilité des terminaisons nerveuses, œdème local</u> ←

¹ L'histamine a été détectée dans tous les tissus animaux à la concentration de - 1 à 100 µg/g. Il y a des différences entre les espèces, ou, indépendamment des espèces, en fonction des organes dans une seule espèce. En général, la peau, les poumons et le tractus gastro-intestinal constituent les sources les plus importantes d'histamine.

² Un troisième type de récepteurs (H₃) a été récemment mis en évidence dans le SNC et sur divers organes cibles périphériques. Ils sont impliqués dans le contrôle de la synthèse et de la libération d'histamine (cf. Pour en savoir plus, références Arrang *et al.*, et Schwartz *et al.*)

³ Dans ces tissus ou systèmes, l'histamine est également contenue dans un compartiment extramastocytaire.

Recepteurs H₃



ANTIHISTAMINIQUES ET ANTI-ALLERGIQUES

Figure 2. Agonistes H₁ et H₂ de l'histamine

Agonistes H ₁	Structure	Activité pharmacologique ₁	
		H ₁	H ₂
2-méthylhistamine		16.5	2.0-4.4
<u>2-thiazolyléthylamine</u>		<u>26</u>	<u>0.3-2.2</u>
<u>bétahistine²</u>		<u>8.0</u>	<u>0.2-1.5</u>
Agonistes H₂			
bétazole ³		0.12	0.5-2.1
4-méthylhistamine		0.23	39-43
dimaprit		<0.0001	20-71
<u>impromidine</u>		<0.001	1680-4810

Comparée à celle de l'histamine (= 100). La puissance relative (DE₅₀) de chaque agoniste est déterminée pour l'activité H₁ sur l'iléon isolé de cobaye (augmentation de l'amplitude des contractions). Pour l'activité H₂, les deux valeurs indiquent les puissances relatives, pour chaque agoniste, déterminées sur le test de sécrétion gastrique chez le rat anesthésié (valeur inférieure) et sur le test de stimulation de la fréquence effectué sur l'oreillette isolée du cobaye (valeur supérieure).

² Proposée pour le traitement des vertiges, et plus particulièrement du syndrome de Ménière (cf. 3.1.a et Tableau 10, choix thérapeutique).

³ Utilisable par voie i.m. ou s.c. pour un test de la sécrétion gastrique. Alternative: au moyen de *pentagastrine*, analogue synthétique de la *gastrine* (ch. 39).

D'après Ganellin, C.R. (1982). «Chemistry and structure-activity relationship of drugs acting at histamine receptors». In: *Pharmacology of Histamine receptors*, edited by C.R. Ganellin and M.E. Parsons, Wright P.S.G., Bristol, London, Boston, 10-102. Adapté du Tableau 2.17, avec l'autorisation de John Wright and Sons Ltd, Bristol.



Table 15.1 Details of some agonist drugs used to define the three types of histamine receptors

Drug	Relative activity in vitro (histamine 100%)		
	H ₁ -receptors (ileum contraction)	H ₂ -receptors (stimulation of atrial rate)	H ₃ -receptors (histamine release from brain tissue)
Histamine	100	100	100
Dimaprit	<0.0001	71	0.0008
(R)- α -Methylhistamine	0.49	1.02	1550

Source: Data derived from Black J W et al. 1972 Nature 236: 385-390; Ganellin C H 1982 In: Ganellin C R, Parson M E (eds) Pharmacology of histamine receptor. Wright, Bristol, UK, pp. 11-102; Arrang J M et al. 1987 Nature 327: 117-123; van der Werf J F, Timmerman H. 1989 Trends Pharmacol Sci 10: 159-162

Rang p 230

Antagonistes des récepteurs H₁

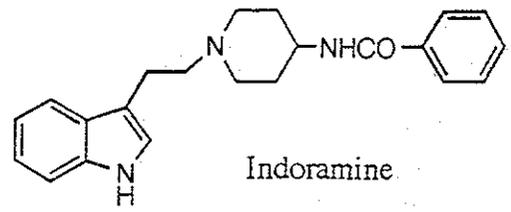
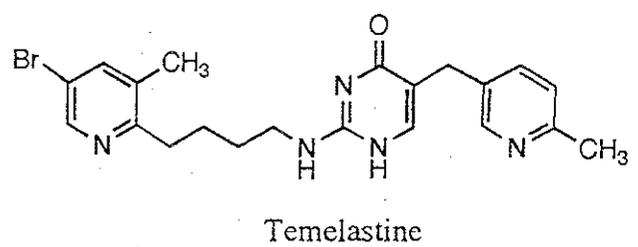
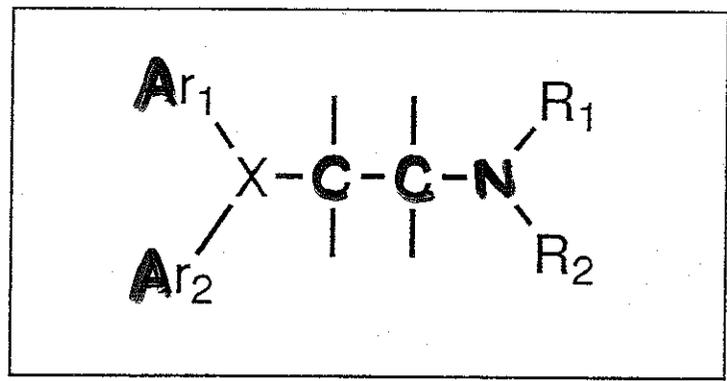
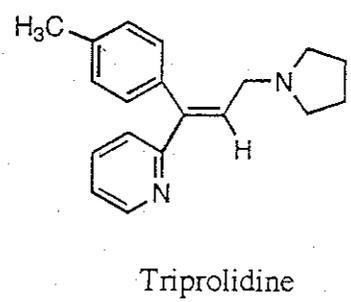
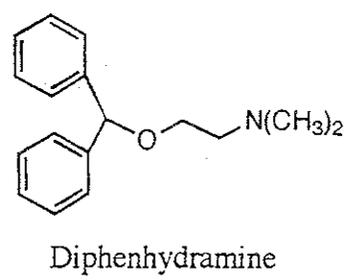
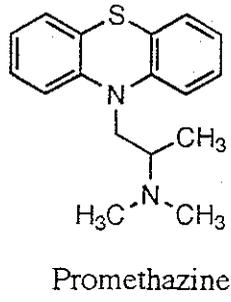
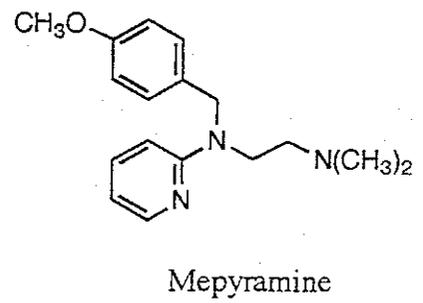
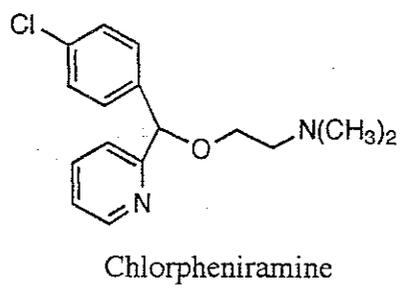
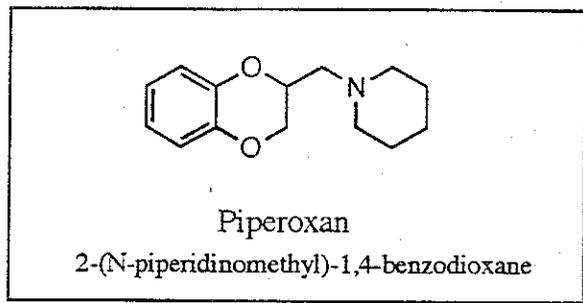


Table 15.2 Details of some antagonist drugs used to define the three types of histamine receptor

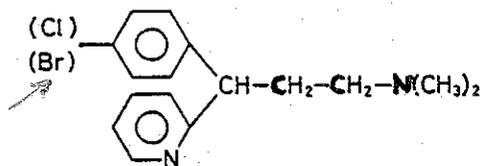
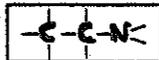
Drug	Binding constant (K_B ; mol/l)		
	H_1	H_2	H_3
Mepyramine	0.4×10^{-9}	—	$\geq 3 \times 10^{-6}$
Cimetidine	4.5×10^{-4}	0.8×10^{-6}	3.3×10^{-5}
Thioperamide	$> 10^{-4}$	$> 10^{-5}$	4.3×10^{-9}

Source: Data derived from Black J W et al. 1972 Nature 236: 385–390; Ganellin C R 1982 In: Ganellin C R, Parson M E (eds) Pharmacology of histamine receptors. Wright, Bristol, UK, pp. 11–102; Arrang J M et al. 1987 Nature 327: 117–123; van der Werf J F, Timmerman H 1989 Trends Pharmacol Sci 10: 159–162.

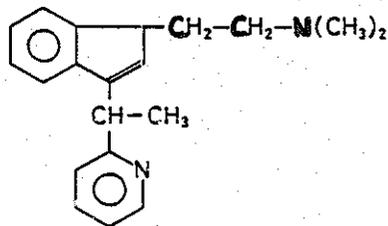
Rang p 230

Tableau 6: Les antihistaminiques H₁: Structures chimiques et DCI des principaux représentants¹

1. Alkylamines:



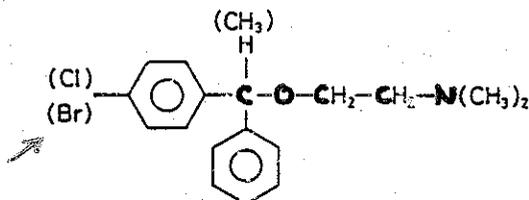
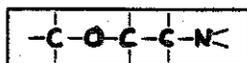
ex.: phéniramine



ex.: dimétindène

Substitutions et dérivés analogues: chlorphéniramine (+ Cl; racémate); dexchlorphéniramine (+ Cl; stéréoisomère +); bromphéniramine (+ Br); triprolidine.

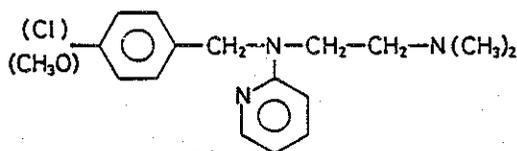
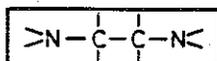
2. Ethanolamines:



ex.: diphéahydramine

Substitutions et dérivés analogues: carbinoxamine (+ Cl); bromazine (+ Br); doxylamine (+ CH₃); chlorphénoxamine (+ Cl; + CH₃); dimenhydrinate (8-chlorothéophyllinate); phényltoloxamine.

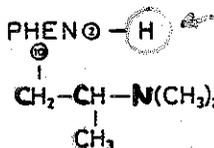
3. Ethylènediamines:



ex.: tripéennamine

Substitutions et dérivés analogues: chloropyramine (+ Cl); mépyramine (+ CH₃O); antazoline; histapyrodine.

4. Phénothiazines²:



ex.: prométhazine

Analogues: alimémazine, dimétotiazine, isothipendyl, méquitazine, oxomémazine, méthylsulfate de thiazinamium.

¹ Cf. Tableau 10 pour les noms de spécialités et la posologie.

² Cf. également Tableaux 2 et 9, ch. 26 pour les phénothiazines utilisées comme neuroleptiques.



NEUROLEPTIQUES (ANTIPSYCHOTIQUES)

Tableau 2: Les neuroleptiques: Structures chimiques et DCI des principaux représentants¹

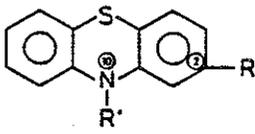
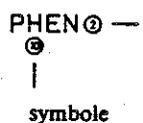
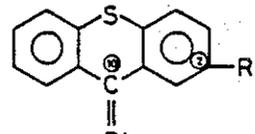
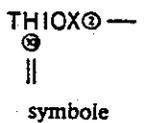
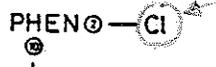
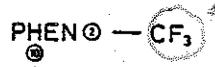
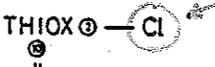
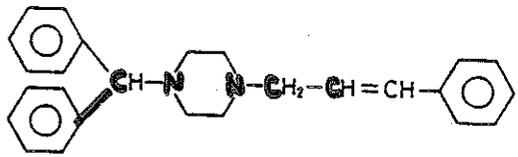
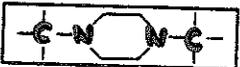
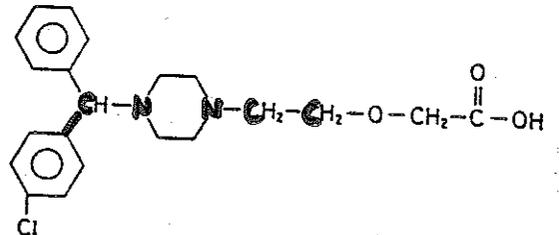
<p>1. Phénothiazines</p>  <p>noyau de base</p>		 <p>symbole</p>		<p>2. Thioxanthènes</p>  <p>noyau de base</p>		 <p>symbole</p>	
<p>1.1. Aliphatiques</p>  <p>(CH₂)₃ N (CH₃)₂ ex.: chlorpromazine</p>		 <p>(CH₂)₃ N (CH₃)₂ ex.: triflupromazine</p>		 <p>CH (CH₂)₂ N (CH₃)₂ ex.: chlorprothixène</p>		<p>Autres: acépromazine, alimémazine, cyamémazine, étymémazine, lévomépromazine, promazine, prothipendyl.</p>	
				<p>Autres: clopenthixol(-décanoate²), flupenthixol (-décanoate²), tiotixène.</p>			

Tableau 6 (suite)

5. Dérivés pipérazinés:



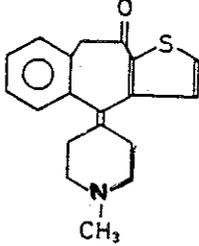
ex.: cinnarizine



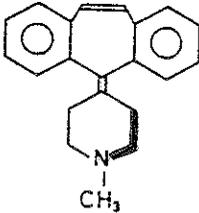
ex.: cétirizine

Analogues: buclizine, chlorcyclizine, cyclizine, méclozine, oxatamide.

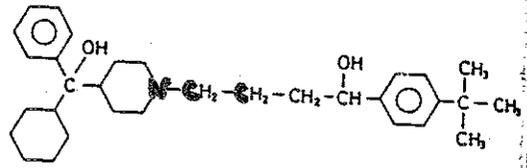
6. Dérivés pipéridinés (év. pyrrolidinés):



ex.: kétotifène



ex.: cyproheptadine



ex.: terfénadine

Analogues ou apparentés: astémizole, azatadine, azélastine (phtalazinone), clémastine (pyrrolidine), diphenylpyraline, lévocabastine, loratadine, phénindamine, piprinhydrinate (8-chlorothéophyllinate), pizotifène, thénalidine.

H₂

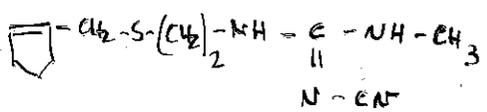
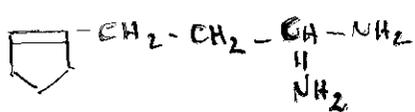
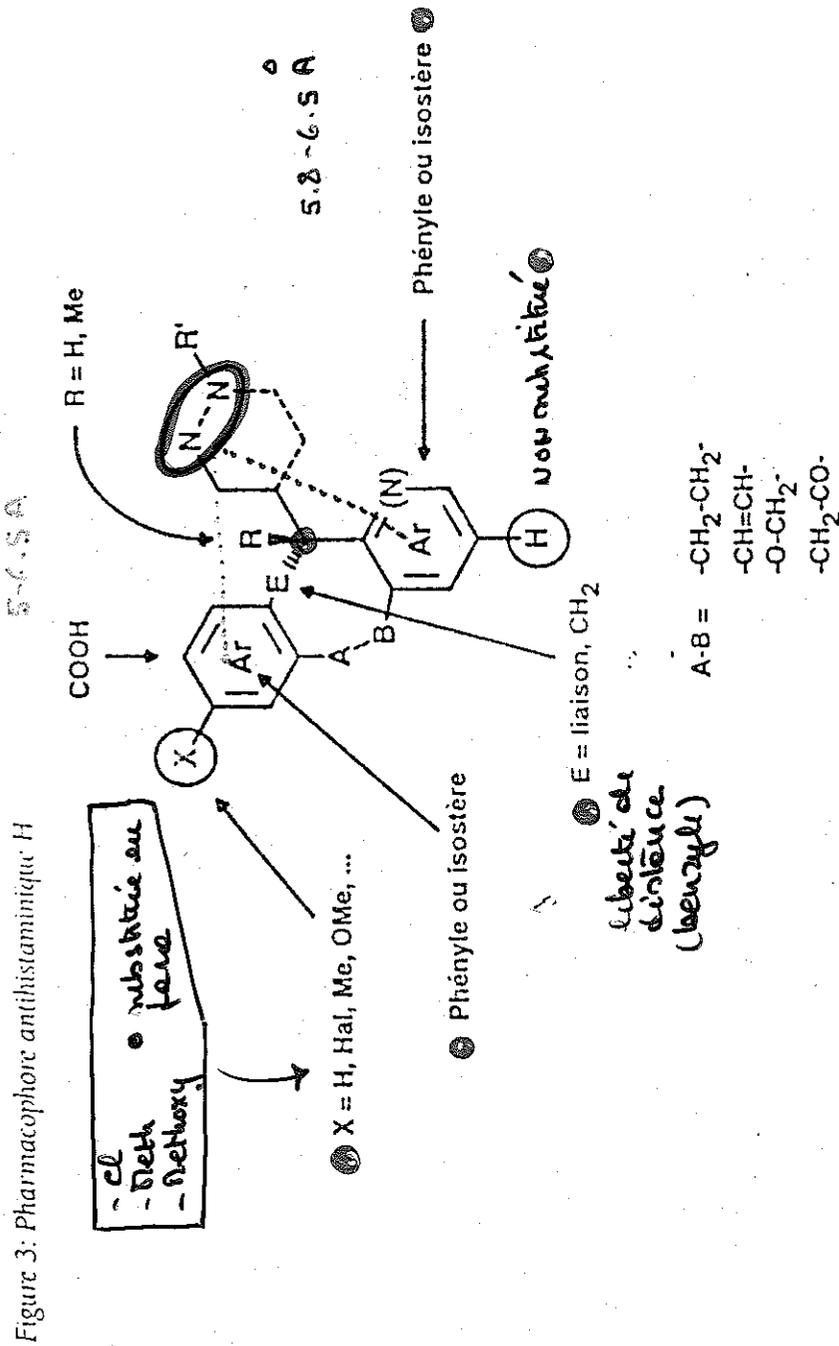


Figure 2: Superpc des antagonistes



par une chaîne benzylique : la phénazamine (Antergan).
 Nous avons ensuite construit ces molécules avec le logiciel SYBYL, et nous les avons superposées (figure 2) en utilisant comme contraintes de superposition les éléments qui nous paraissent particulièrement importants, à savoir l'atome d'azote, le centre chiral ou, à défaut de chiralité, la position de type benzhydryle, ainsi que les quatre positions ipso, ortho, méta et para du

- un azote, éventuellement inclus dans un cycle, à deux positions différentes;
 - un centre chiral, soit tertiaire (R = H), soit quaternaire (R = CH₃) comme le met en évidence la famille de la méthylbromphényramine, avec la configuration absolue indiquée.
 Ce qui distingue ce pharmacophore de ceux qui ont été décrits précédemment dans la littérature est que les deux noyaux aryles peuvent être différenciés à la fois par la configuration

BIBLIOGRAPHIE

- Cooper, D.G., Young, R.C., Durant, G.J., Ganellin, C.R., «Histamine receptors», dans: *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 3, pp 323-421, éditeurs: Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., Emmett, J.C., Pergamon Press, Oxford (1990).
 voir par exemple: Borca, P.A., Bertolasi, V., Gilli, G., «Crystallographic and conformational studies on histamine H₁-receptor antagonists», *Drug Res.*, 1986, 36, 895-899.
 pour une revue, voir par exemple: ter Laak, A.M., van Drooge, M.J., Timmerman, H., Donné-op den Kelder, G., «QSAR and molecular modelling studies on histamine H₁-receptor antagonists», *Quant. Struct.-Act. Relat.* 1992, 11, 348-363.
 Polivka, Z., Budesinsky, M., Holubek, J., Schneider, B., Sedivy,

Tableau 10: Choix et posologie des antihistaminiques H₁ et des substances apparentées¹

Principes actifs (classes ² : DCI)	Posologie adulte (mg): (simplex) (<i>pro die</i>) Posologie bébé: (mg/kg/ <i>pro die</i>)	Sédation ³	Spécialités (B, CH, F)	Formes galéniques		
				<i>per os</i>	<i>per os</i> retard	parentérale
Antihistaminique H₁						
1. Alkylamines						
<i>per os</i>						
bromphéniramine	(4)(24)-(0.4)	++	Dimégan (F)	+	+	+
chlorphéniramine	(4)(16)-(0.3)	++	Bronchalen (B)	+	-	-
dexchlorphéniramine	(2)(12)-(0.2)	++	Polaramine (B, CH, F)	+	+	+
dimétindène	(1)(6)-(0.1)	+	Fenistil (B, CH)	+	+	+(CH)
phéniramine	(25)(150)-(1.5)	+	Avil (B)	-	+	-
2. Ethanolamines						
carbinoxamine	(4)(24)-(0.4)	++	Allergefon (F)	+	-	-
dimenhydrinate	(50)(400)	+++	Dramamine (B, CH, F)	+	-	-
			Paranausine (B)	+	-	-
			Vagomine (B)	+	-	-
			Antémim (CH)	+	-	-
			Demodenal (CH)	+	-	-
			Trawell (CH)	+	-	-
			Nausicalm (F)	+	-	-
diphénhydramine	(25)(200)-(1.25)	+++	Bénylin (B, CH)	+	-	-
			Nautamine (F)	+	-	-
			Benocten, Dobacen (CH)	+	-	-
doxylamine	(25)(100)-(0.6)	++	Méréprine (B, CH, F)	+	-	-
			Donormyl (F)	+	-	-
3. Phénothiazines						
alimémazine	(5)(30)-(0.75)	+++	Théralène (B, F)	+	-	+(F)
isothipendyl	(12)(48)	++	Istamyl (F)	+	-	-
méquitazine	(5)(15)	+	Mircol (B)	+	-	-
			Butix, Primalan (F)	+	-	-
oxoméazine	(10)(40)-(0.5)	++	Doxergan (B)	+	-	-
prométhazine	(50)(150)-(1)	+++	Phénergan (B, CH, F)	+	-	+
4. Dérivés pipérazinés						
buclizine	(25)(100)-(0.5)	+	Longifène (B), Aphilan (F)	+	-	-
cétirizine	(5)(10)	0	Zyrtec (B, CH, F), Virlix (F)	+	-	-
cyclizine	(50)(300)	+	Marzine (CH)	+	-	-
hydroxyzine	(25)(75)-(2)	+	Atarax (B, CH, F)	+	-	+(B, F)
méclozine	(25)(100)	+	Postafène (B), Agyrax (F)	+	-	-
oxatomide	(30)(120)-(2)	+	Tinset (B, F)	+	-	-
5. Dérivés pipéridinés et substances apparentées						
astémizole	(10)-(0.2)	0	Hismanal (B, CH, F)	+	-	-
azatadine	(1)(2)	+	Optimine (B)	+	-	-
clémastine	(1)(6)-(0.025)	+	Tavegyl (CH)	+	-	+
cyproheptadine	(4)(20)	++	Periactin(e) (B, CH, F)	+	-	-
loratadine	(10)(20)	0	Claritine (B, CH), Sanelor (B), Clarityne (F)	+	-	-
kétotifène	(1)(4)-(0.2)	+	Zaditen (B, CH, F)	+	-	-
terféndine	(60)(120)	0	Teldane (CH, F), Triludan (B, CH)	+	-	-
Inhibiteur de la L-histidine décarboxylase						
tritoqualine	(200)(600)	0	Hypostamine (F)	+	-	-
Agoniste H₁						
bétahistine ⁴	(24)(48)	0	Betaserc (B, CH)	+	-	-
			Extovyl (F)	-	+	-
			Serc (F)	+	-	-
			Lobione (B)	+	-	-

¹ Uniquement en monocomposés. Les associations d'antihistaminiques avec d'autres principes actifs ne sont pas indiquées dans ce tableau.

² Les classes d'antihistaminiques H₁ se réfèrent à la classification chimique du Tableau 6.

³ Le degré de sédation est indiqué par les sigles ++: sédation faible; +++: sédation moyenne; ++++: sédation forte, 0: absence apparente de sédation. Cette caractéristique est en général attribuée aux antihistaminiques de 2^e génération (astémizole, azélastine, cétirizine, ébastine, loratadine, terféndine), dont la pénétration dans le SNC est minimale.

⁴ Pour le traitement du syndrome de Ménière et des vertiges.

Tableau 11: Interactions médicamenteuses et précautions spéciales

Interactions: Associations à éviter	Mécanismes et/ou conséquences
Antihistaminiques H ₁ ¹ plus <u>hypnotiques, neuroleptiques, sédatifs et alcool éthylique</u>	Potentialisation mutuelle des <u>effets sédatifs</u> et déresseurs du SNC
Antihistaminiques H ₂ ² plus <u>antihypertenseurs sympatholytiques</u>	Potentialisation ou diminution des <u>effets antihypertenseurs</u>
Antihistaminiques H ₁ ¹ plus <u>IMAO</u>	Potentialisation des effets <u>cardio-accélérateurs</u> , év. cardiotoxiques des catécholamines (<u>inhibition de leur recaptage par les antihistaminiques H₁¹</u>)
Antihistaminiques H ₁ ¹ plus <u>catécholamines</u>	Idem
Anti-histaminiques H ₁ ¹ plus <u>antidépresseurs tricycliques</u> ou anticholinergiques	Potentialisation mutuelle des <u>effets anticholinergiques</u> (cardiotoxicité, glaucome, prostate, miction)
Anti-histaminiques H ₁ ¹ plus <u>bétahistine</u>	<u>Antagonisme mutuel</u> : association fondamentalement et cliniquement contre-indiquée
<u>dimenhydrinate plus antibiotiques ototoxiques</u>	ototoxicité renforcée
<u>kétotifène plus antidiabétique oral</u>	thrombocytopénie
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES	
En cas de:	
- <u>grossesse</u> (seuls les dérivés alkylamines sont en principe autorisés)	
- <u>conduite d'automobiles</u> (ou autres moyens de locomotion) et utilisation de machines ¹	! - <u>sedation</u> - <u>defaut d'attention</u>
CONTRE-INDICATIONS¹	
- <u>alcoolisme</u>	
- <u>troubles de la miction</u> (év. hypertrophie de la prostate avec résidu urinaire)	
- <u>glaucome à angle fermé</u>	

¹ Antihistaminiques H₁ conventionnels (sédatifs, effets cérébraux).

² Antihistaminiques H₂ de type phénothiazine (Tableaux 6 et 10).

Antihistaminiques H₂ à très faible passage dans le SNC (sedation faible)

- astemizole (HISTANAL[®])
- lorastadine (CLARITINE[®])
- cétirizine (ZYRTEC[®])
- ~~terfenadine~~ (TRILVADAR[®])



CI { - BetoRmezole, itaconazole
- erythromycine
par inhib. du metab. de la terfenadine

- antidépresseurs
- anticholinergiques



9 March 2000

SciFinder Schola

Page: 2

Terfenadine

Registry Number: 50679-08-8

CA Index Name: 1-Piperidinebutanol, α -[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)- (9CI)

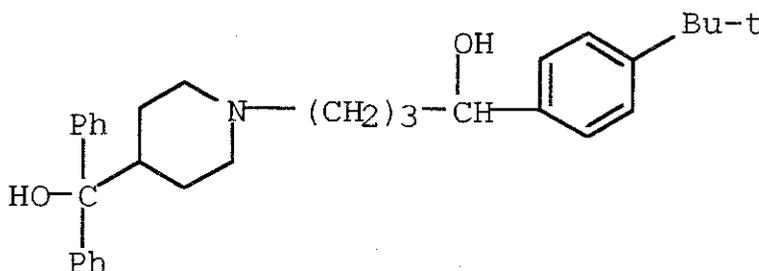
Other Names: (\pm)-Terfenadine; dl-Terfenadine; Racemic terfenadine; Seldane; Teldane; Terfenadine

Formula: C₃₂H₄₁N O₂

STN Files: CAPLUS, AGRICOLA, AIDSLINE, ANABSTR, BEILSTEIN, BIOBUSINESS, BIOSIS, CA, CANCERLIT, CBNB, CEN, CHEMCATS, CHEMLIST, CIN, DDFU, DETHERM, DRUGNL, DRUGPAT, DRUGU, DRUGUPDATES, EMBASE, HSDB, IFICDB, IFIPAT, IFIUDB, IMSDIRECTORY, IPA, MEDLINE, MRCK, NIOSHTIC, PHAR, PIRA, PROMT, RTECS, SPECINFO, TOXLINE, TOXLIT, USAN, USPATFULL, VETU

(Additional Information is available through STN International. Contact your information specialist, a local CAS representative, or the CAS Help Desk for Assistance)

Deleted Registry Number(s): 126588-95-2, 43076-19-3



Fexofenadine

Registry Number: 83799-24-0

CA Index Name: Benzeneacetic acid, 4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidiny]butyl]- α , α -dimethyl- (9CI)

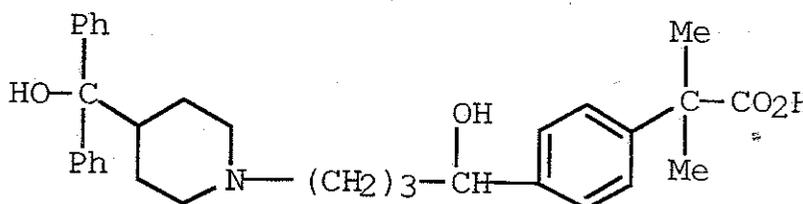
Other Names: Carboxyterfenadine; Fexofenadine; MDL 16455; Terfenadine acid metabolite; Terfenadine carboxylate

Formula: C₃₂H₃₉N O₄

STN Files: CAPLUS, ADISINSIGHT, BIOBUSINESS, BIOSIS, CA, CASREACT, CEN, CIN, DDFU, DRUGNL, DRUGPAT, DRUGU, DRUGUPDATES, EMBASE, IPA, MEDLINE, MRCK, PROMT, RTECS, TOXLINE, TOXLIT, USAN, USPATFULL

(Additional Information is available through STN International. Contact your information specialist, a local CAS representative, or the CAS Help Desk for Assistance)

Deleted Registry Number(s): 159389-12-5, 76815-58-2



~82 References

Database
REGISTRY

L'antiallergique Teldane est retiré du marché

La prise de cette molécule peut entraîner des accidents cardiaques lorsque des précautions d'emploi ne sont pas respectées

LES AUTORITÉS SANITAIRES de l'Agence du médicament ont décidé de faire retirer du marché la terfénadine, médicament antiallergique commercialisé en France sous le nom de Teldane par la firme pharmaceutique Marion Merrel. Un processus de retrait du marché avait été engagé il y a un mois aux Etats-Unis (*Le Monde* du 16 janvier). Cette molécule, présente depuis quinze ans sur le marché français, est l'un des antiallergiques les plus prescrits au monde. Pour la seule année 1996, on a compté 407 millions de jours de traitement avec cette molécule, dont 35 millions en France.

C'est le risque de survenue d'accidents cardiaques graves qui a conduit à prendre cette décision. Déjà, en 1992, la Commission nationale de pharmacovigilance avait lancé une première mise en garde en attirant l'attention des prescripteurs sur le danger que représentait, dans certaines circonstances (surdosage, interactions médicamenteuses, anomalies hépatiques ou cardiaques), la prise de ce médicament. En dépit de cette mise en garde, les précautions d'emploi n'ont pas été respectées, et on a recensé, depuis 1992 en France, une vingtaine d'accidents, dont un mortel.

S ●
HM ●
AH ●
PC ●



« TORSADES DE POINTE »

Les accidents en question sont connus sous la dénomination de « torsades de pointe ». Il s'agit d'un type très particulier d'anomalies du rythme cardiaque, les ventricules se mettant brusquement à battre, chacun pour son propre compte, à un rythme anormalement élevé, modifiant considérablement le tracé électrocardiographique et confé-

rant à ce dernier une silhouette torsadée. Les précautions d'emploi visaient à prévenir une élévation anormale des concentrations du principe actif du Teldane, ce dernier pouvant induire de tels phénomènes. Les autorités sanitaires françaises, qui estiment que les prescripteurs ont aujourd'hui d'autres molécules antiallergiques à leur disposition, ont demandé, parallèlement, une procédure communautaire de réévaluation du rapport bénéfice-risque de cette classe thérapeutique de manière à ce qu'une position commune soit adoptée au sein de l'Union européenne.

L'affaire du Teldane démontre les difficultés que peuvent rencontrer les responsables du médicament pour faire respecter le bon usage et les précautions d'emploi des spécialités pharmaceutiques. Pour cette molécule, ces précautions figuraient depuis 1992 dans le dictionnaire Vidal. On sait aujourd'hui que de nombreux médicaments sont susceptibles d'induire de telles anomalies cardiaques. Or, si ce risque peut être pris en cas de maladies graves, il devient inacceptable dès lors que le médicament est prescrit pour une affection bénigne. Aux Etats-Unis, où plus de 6,5 millions de prescriptions de Teldane étaient faites annuellement, la Food and Drug Administration avait, en annonçant le prochain retrait de ce produit, conseillé son remplacement par un autre médicament antiallergique non sédatif commercialisé depuis peu, sous le nom d'Alegra, par la firme Hoechst et qui pourrait être prochainement disponible en France.

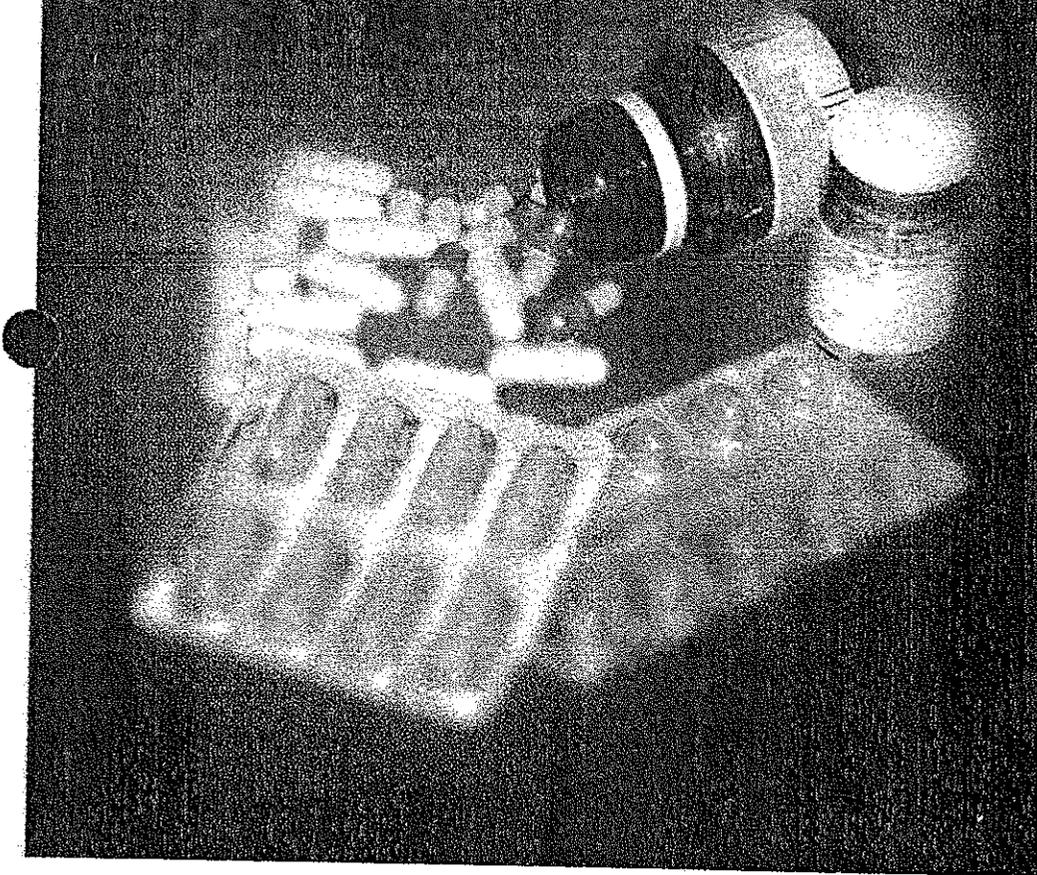
Jean-Yves Nau



SECUR



Médicaments attention danger !



Une brochure
gratuite
disponible,
notamment
chez votre
pharmacien.



fusé pour un motif légitime

De plus, préparez-vous à la