

Une question ...

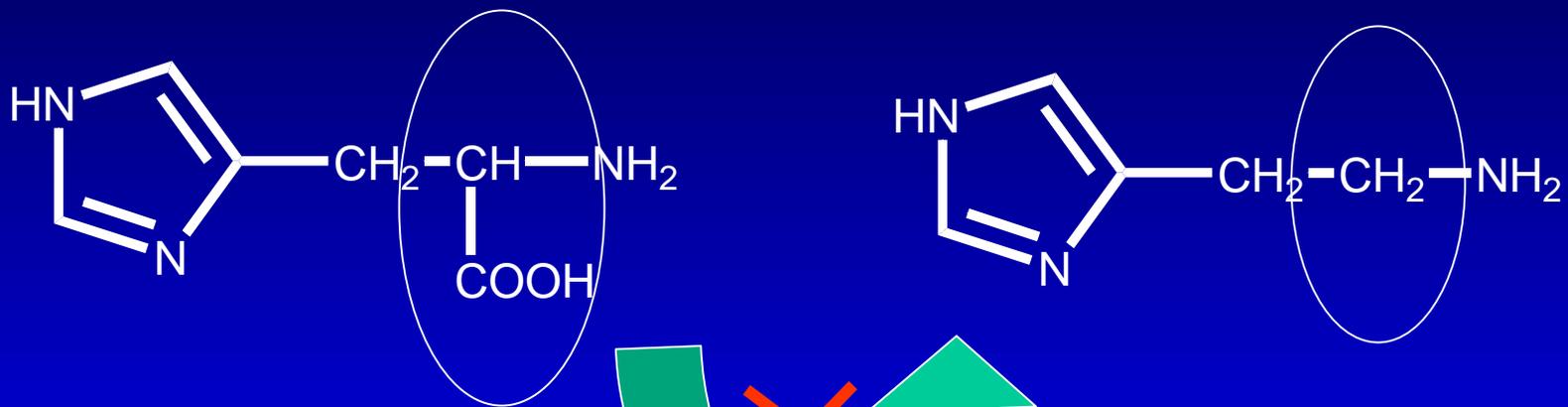
Comment a-t-on découvert l'histamine ?

- 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 ...

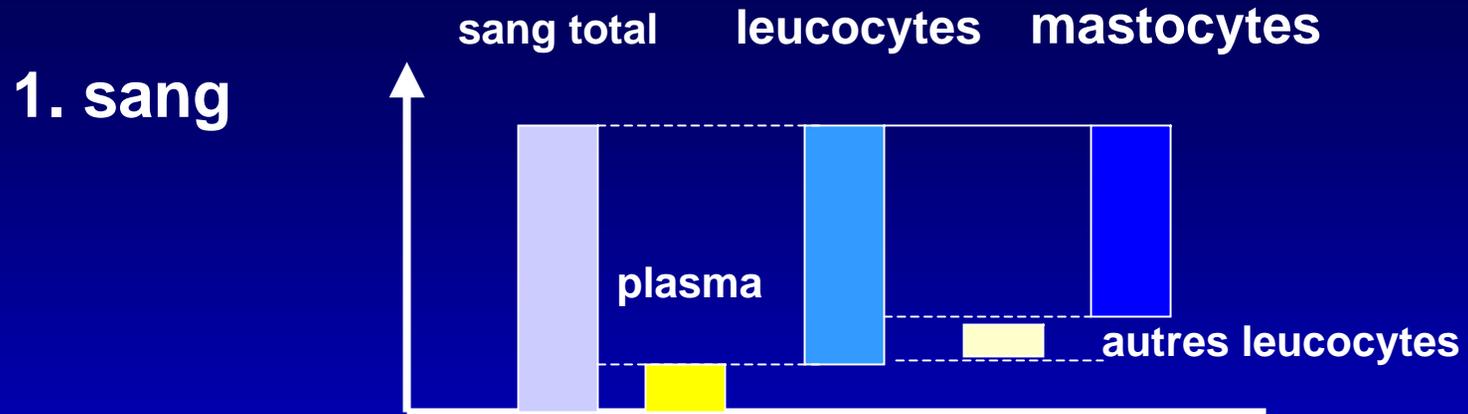


L-histidine décarboxylase

tritoqualine

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

Localisation de l'histamine



2. tissusle 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 rétrocontrole H_2 chez l'homme

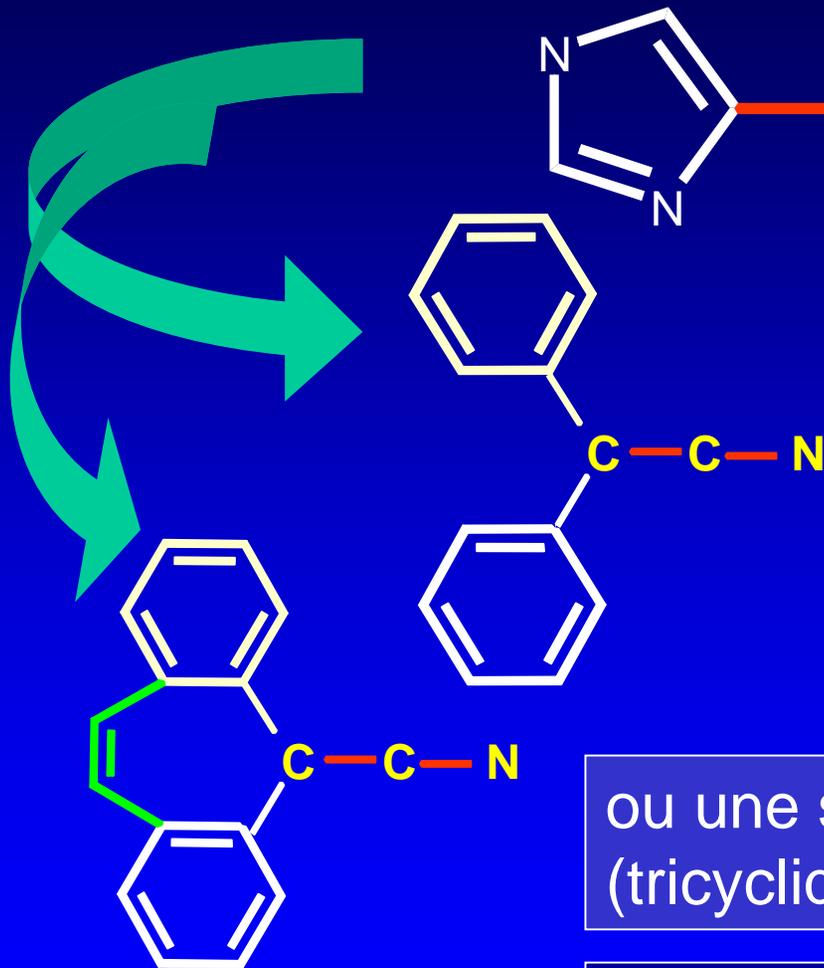
- **↑ de la sécrétion d'HCl**
(cellules pariétales de l'estomac)

- **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

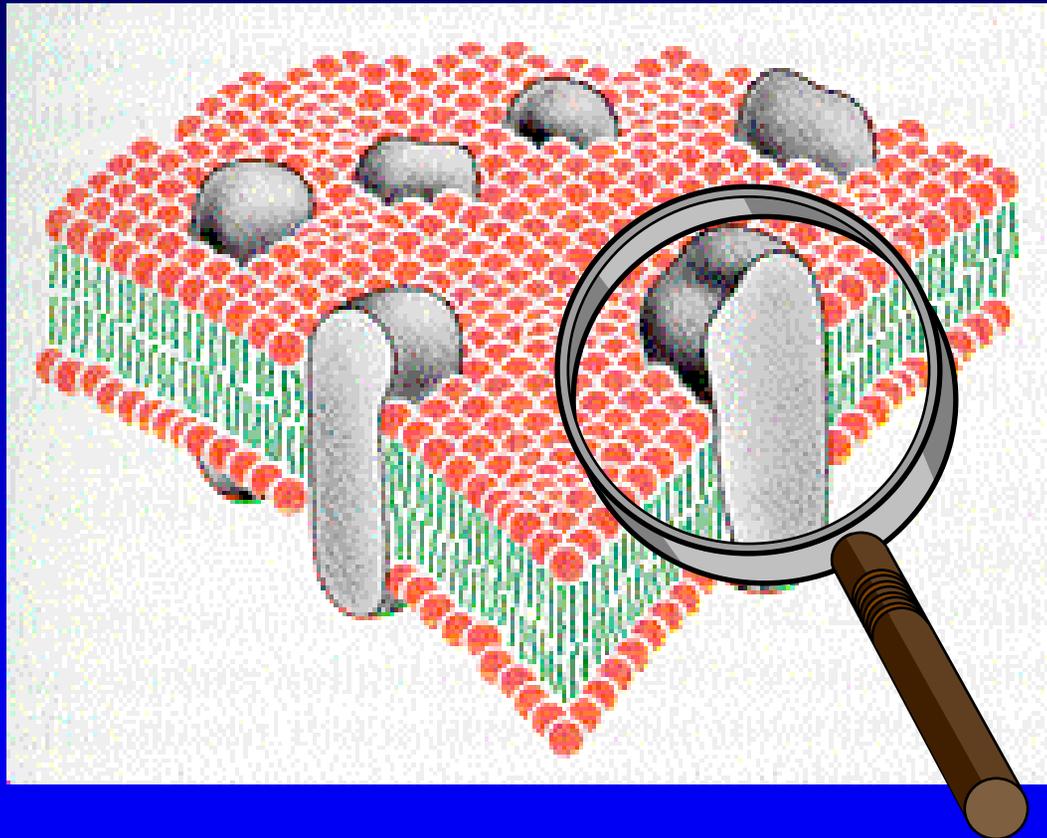


action médiée par
l'AMP cyclique

- récepteur H₃

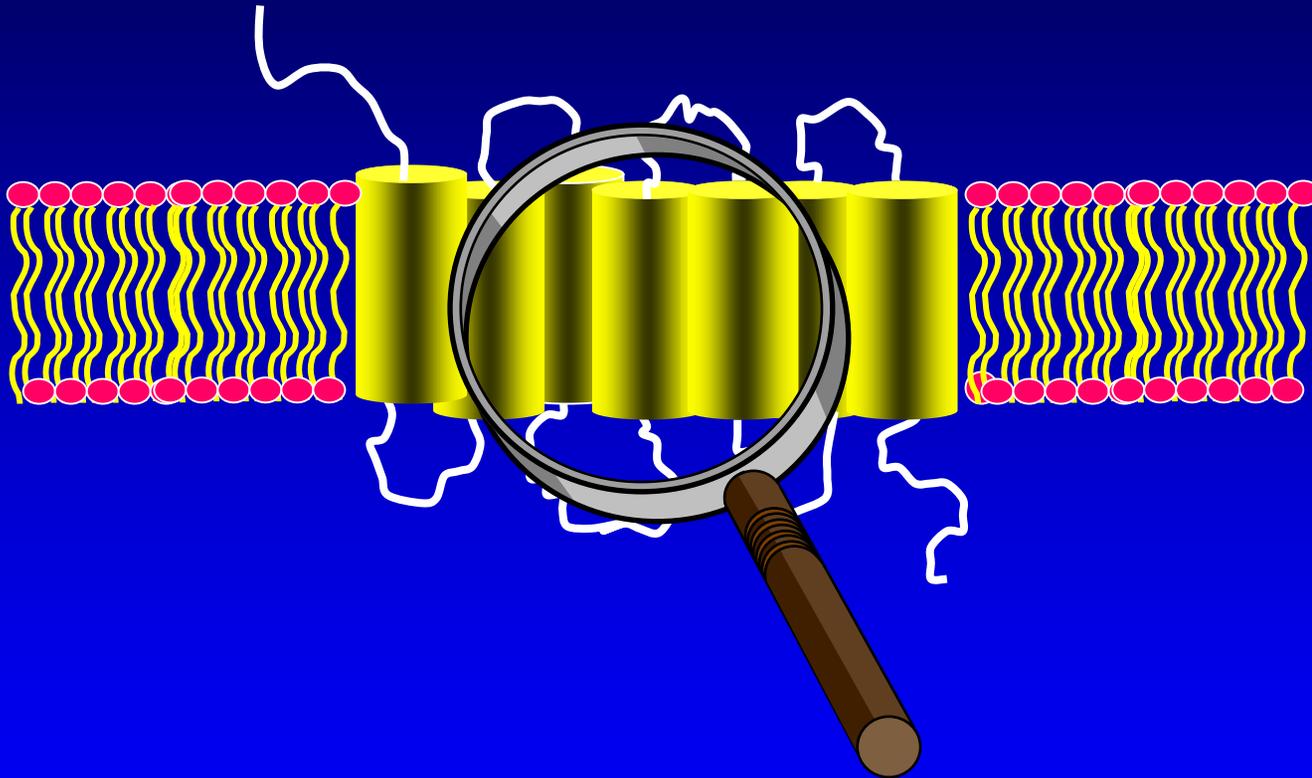
- SNC

Topologie du récepteur H1

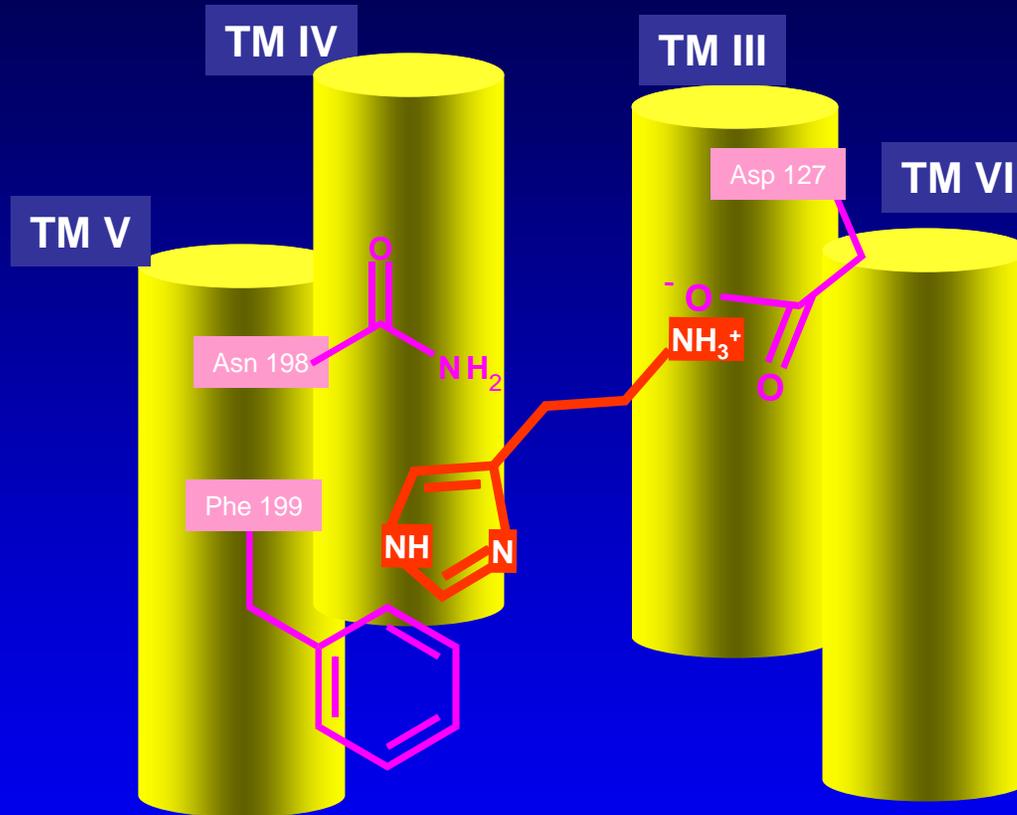


la membrane cellulaire ...

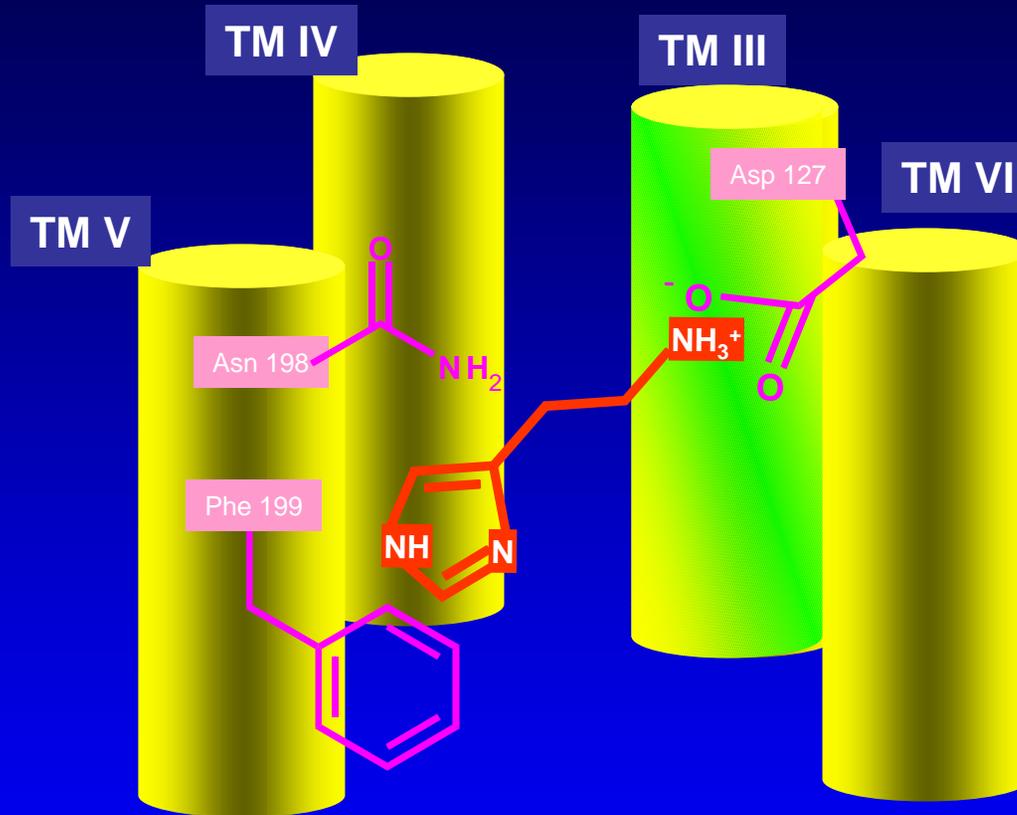
Topologie du récepteur H1



Liaison de l'histamine au récepteur H1

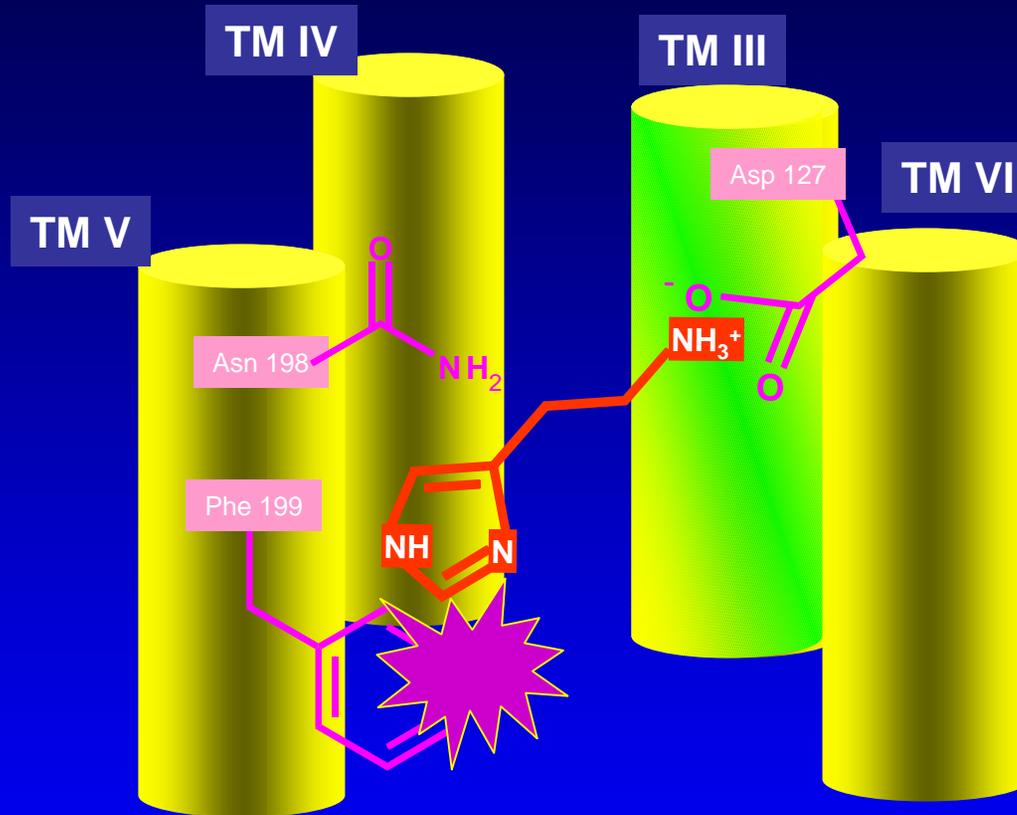


Liaison de l'histamine au récepteur H1



Asp 127: site de liaison des bioamines

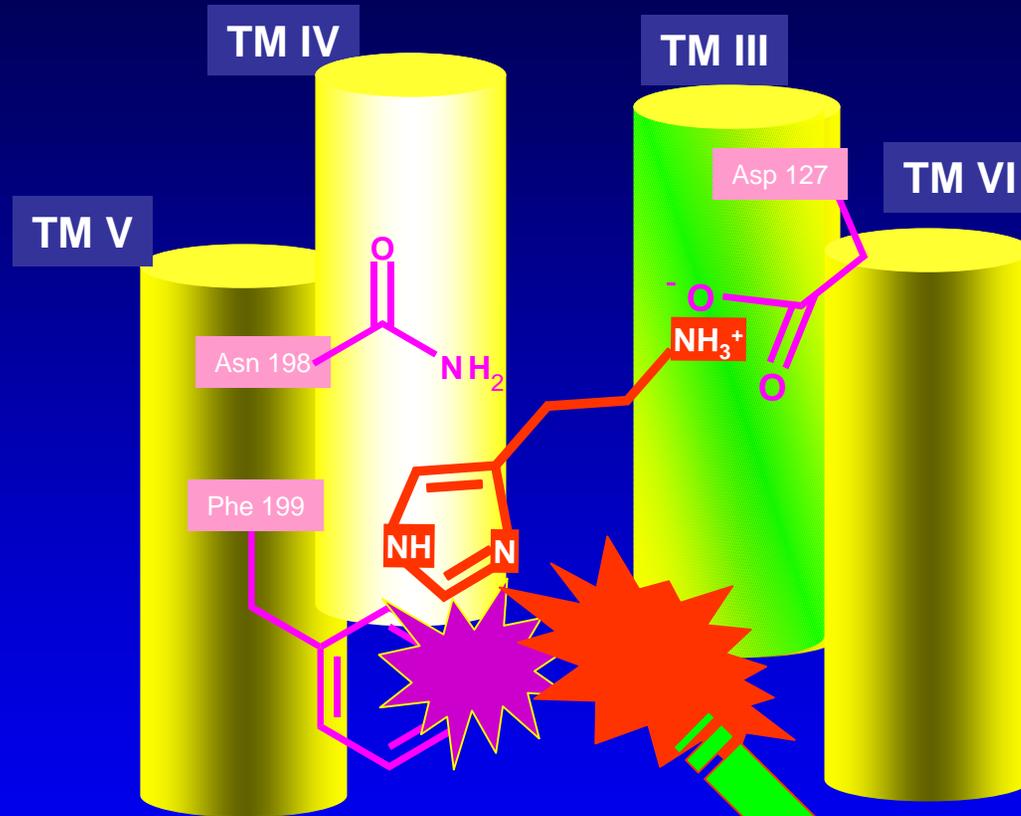
Liaison de l'histamine au récepteur H1



Asp 127: site de liaison des bioamines

Phe 199: interaction hydrophobe

Liaison de l'histamine au récepteur H1



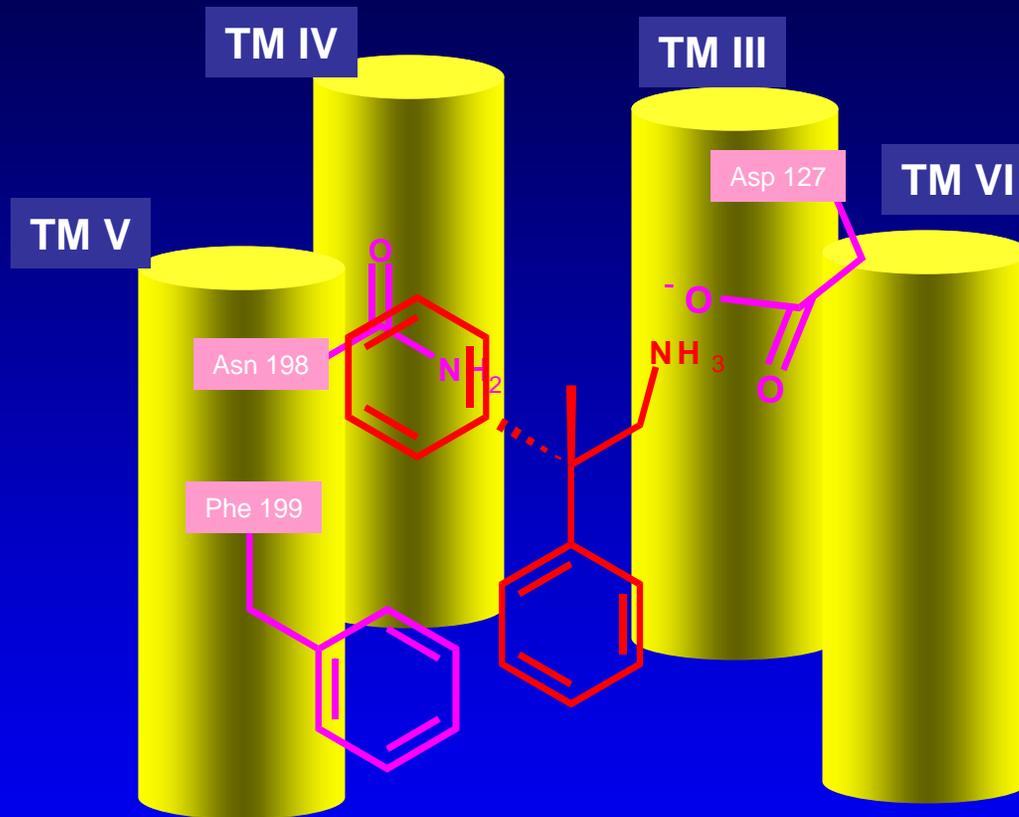
Asp 127: site de liaison des bioamines

Phe 199: interaction hydrophobe

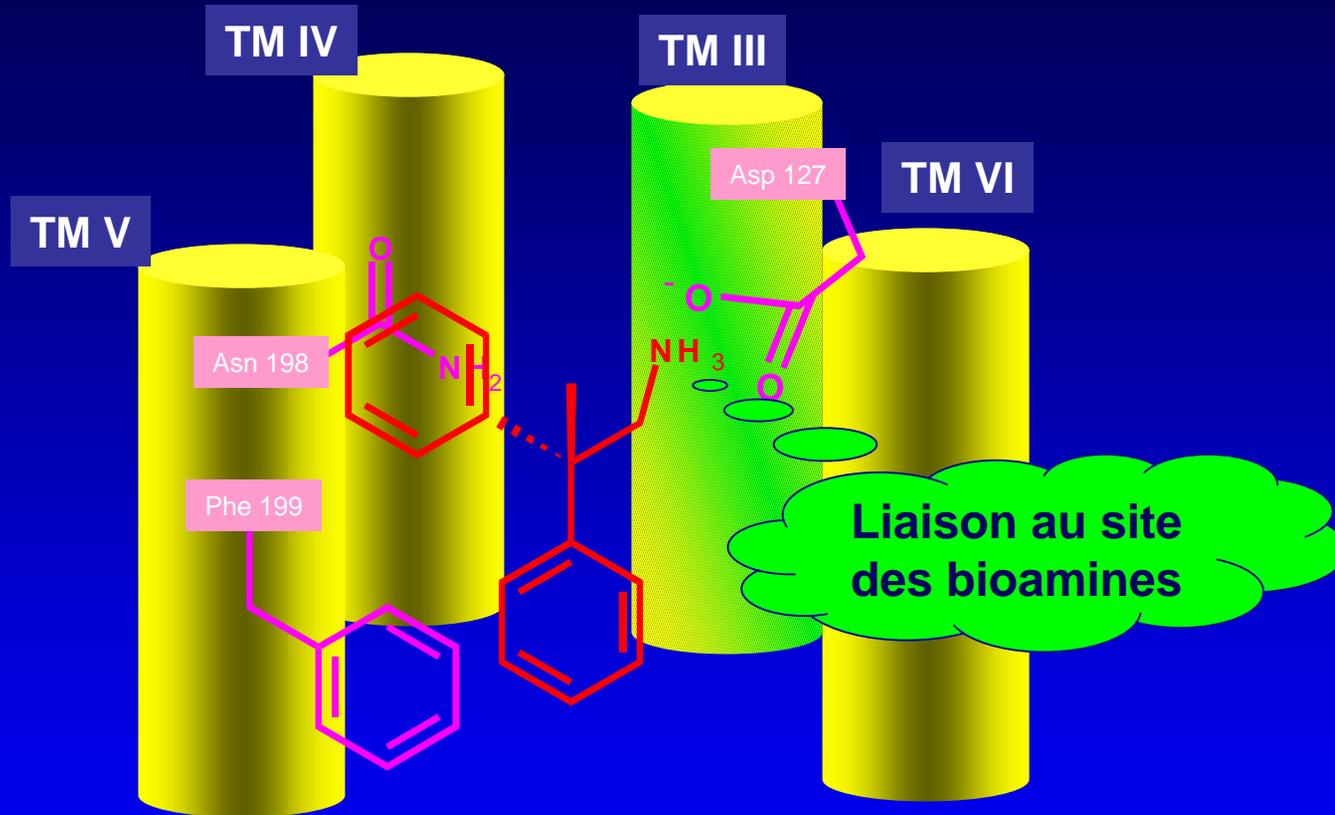
Asn 198: site de liaison du cycle imidazole

Transduction du signal !!

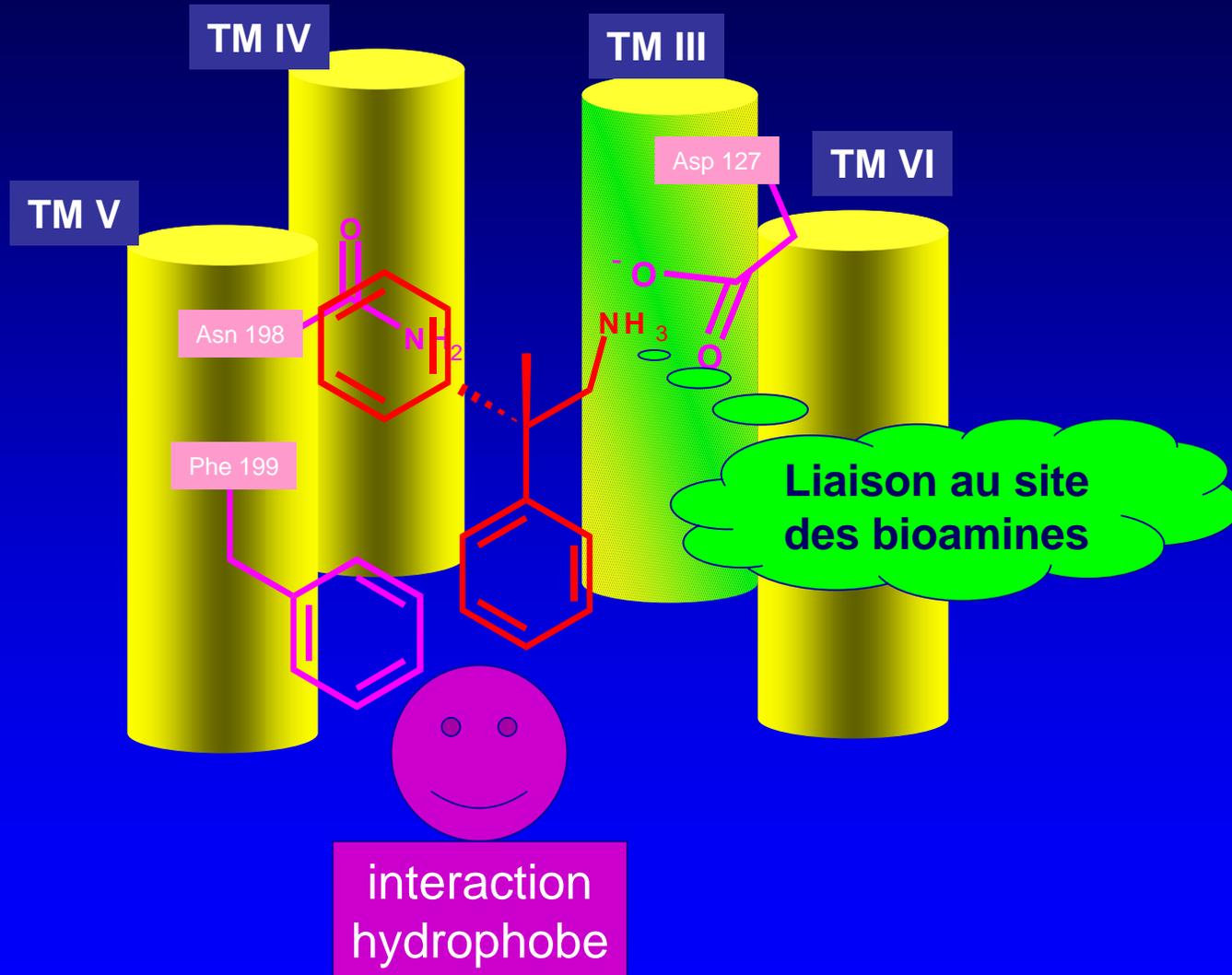
Liaison d'un antagoniste ...



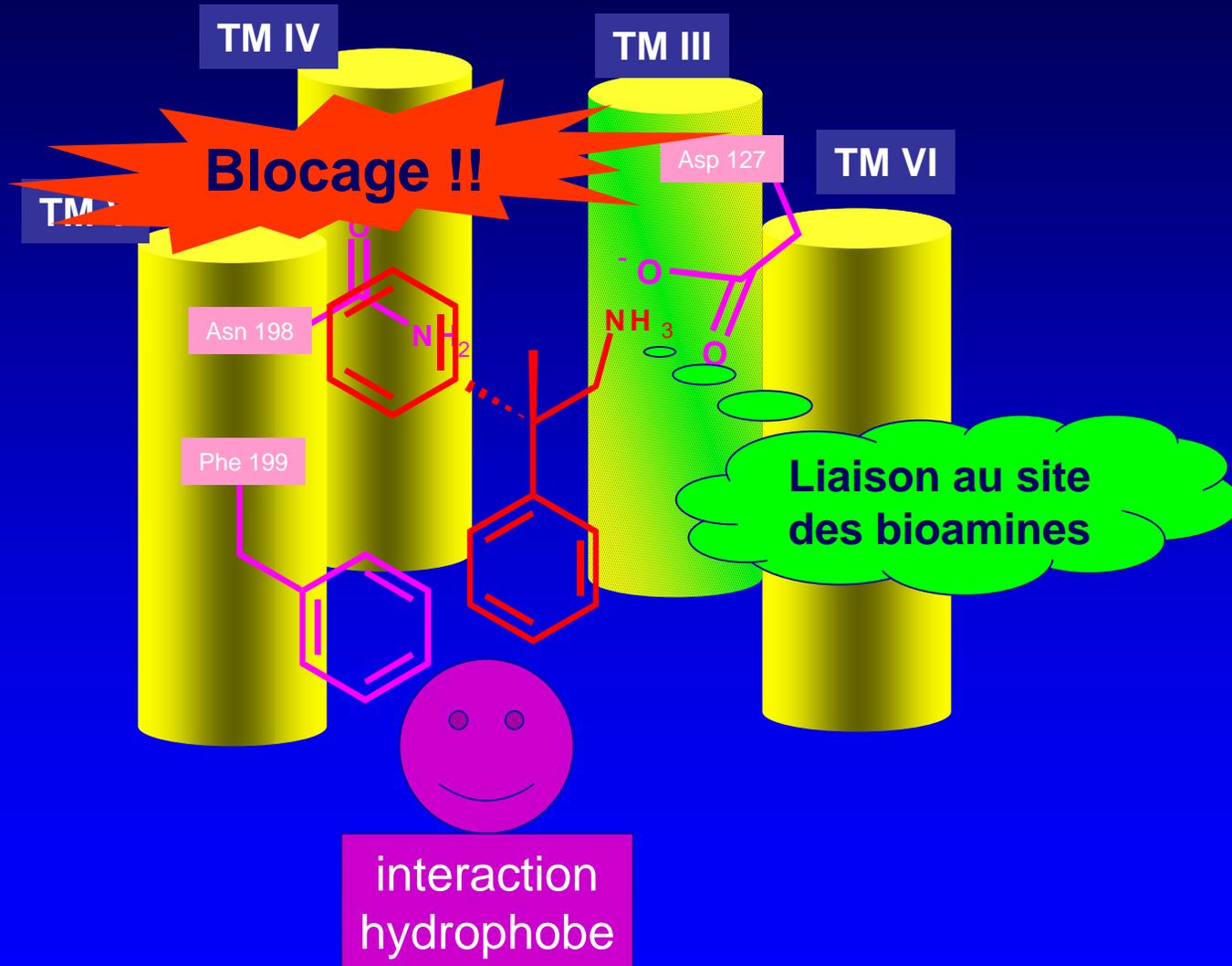
Liaison d'un antagoniste ...



Liaison d'un antagoniste ...



Liaison d'un antagoniste ...



Une famille d'antagonistes H1....

Nom DCI

nom commercial en Belgique

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

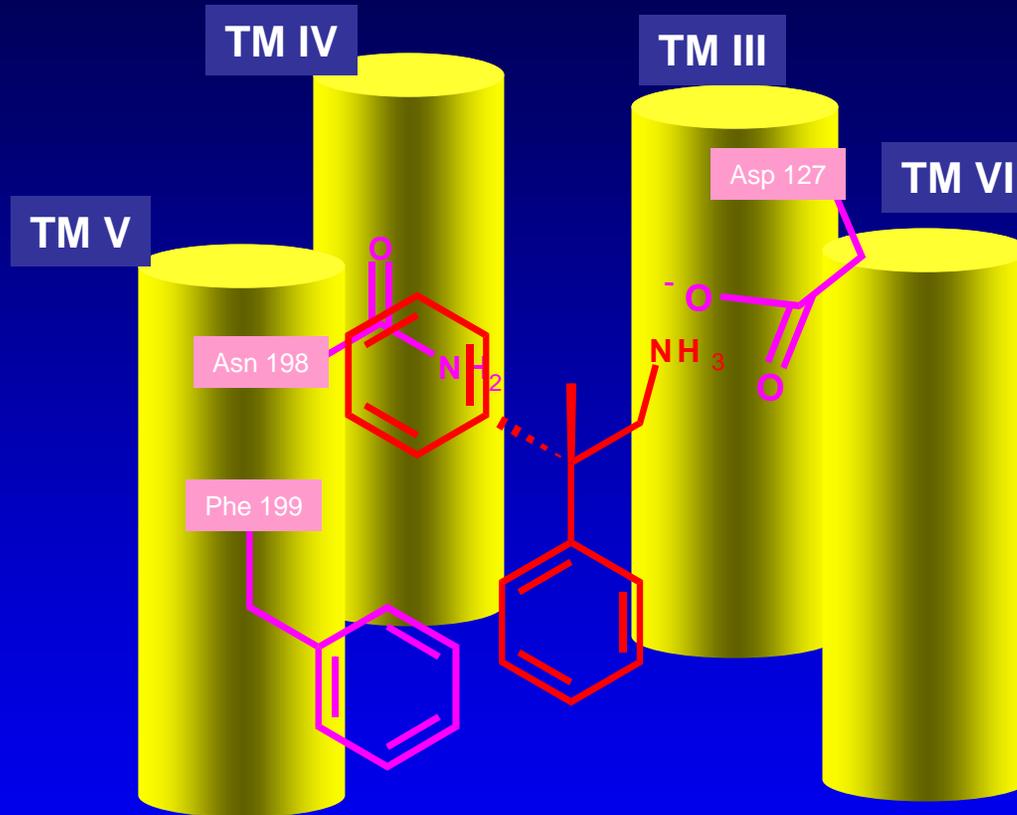
THERALENE
PHENERGAN
PARANAUSINE / VAGOMIN
BENYLIN
POLARAMINE
PERIACTIN
FENISTIL
AGYRAX / POSTAFENE
ZYRTEC / REACTINE
CLARITINE / SANELOR
TELFAS

et plus récemment

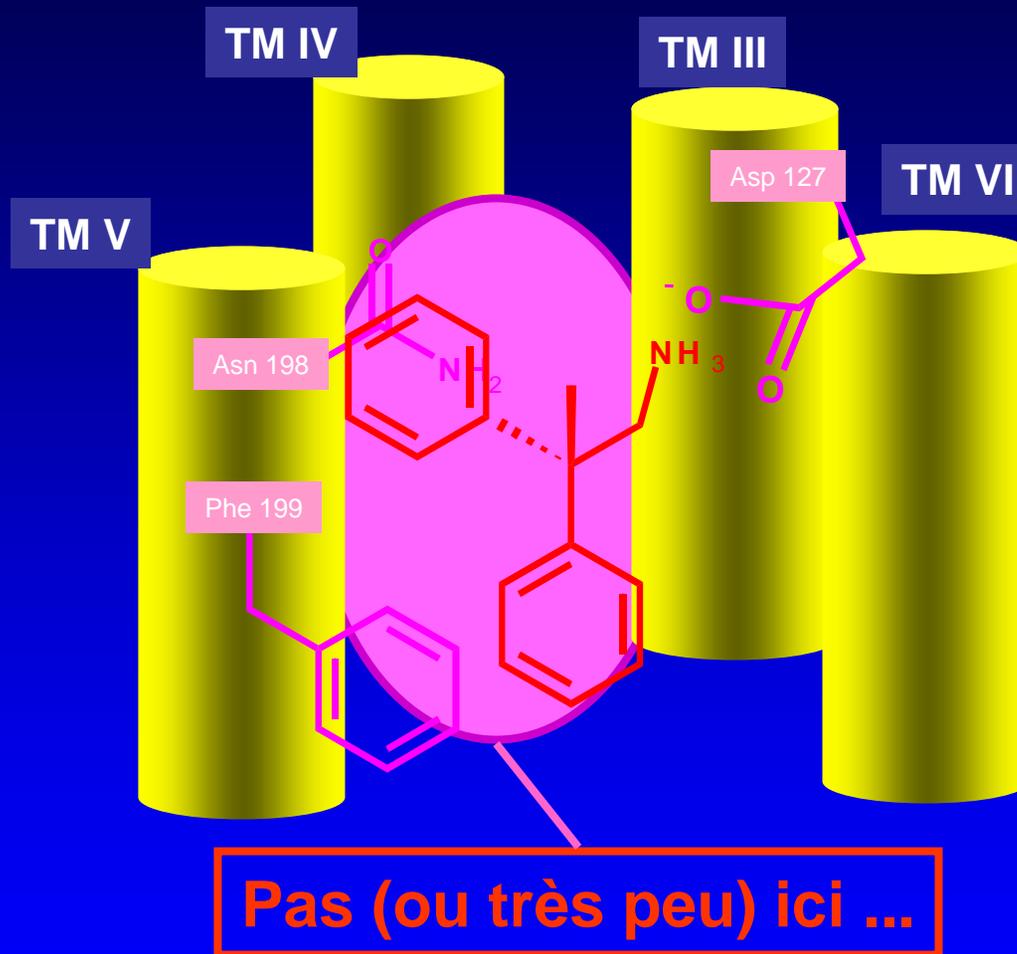
- lévocetirizine
- desloratadine

XYZAL
AERIUS

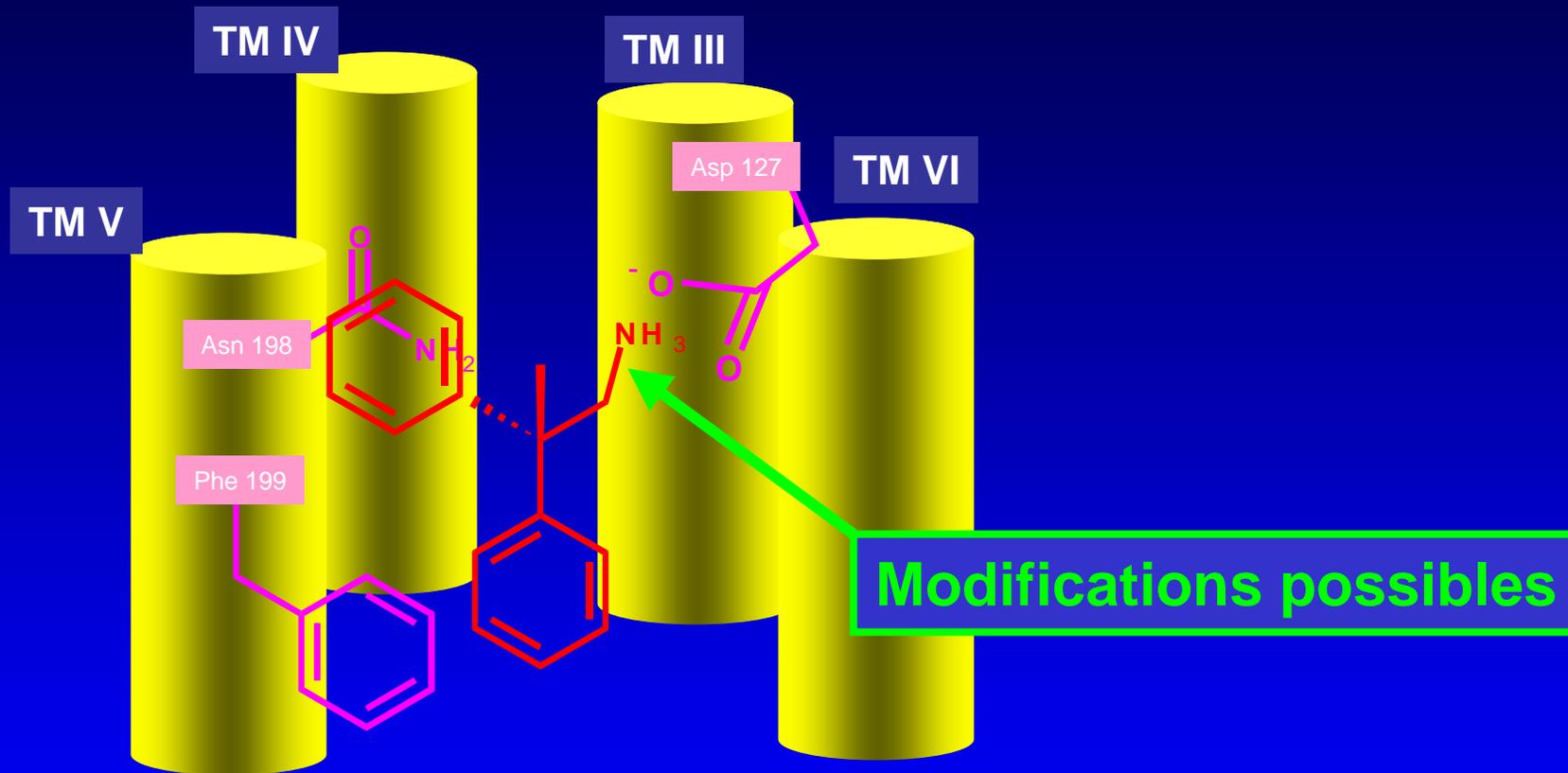
Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



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

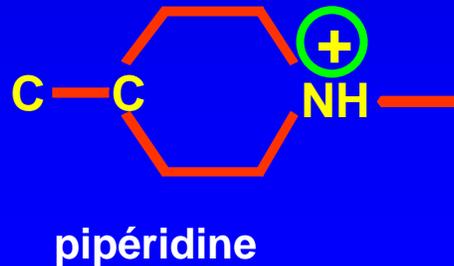
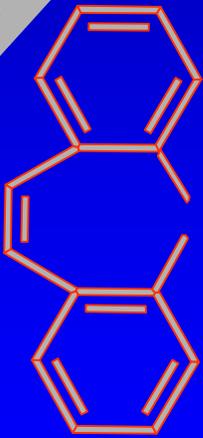
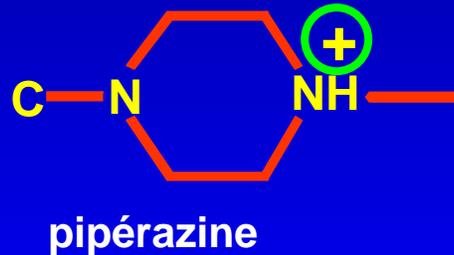
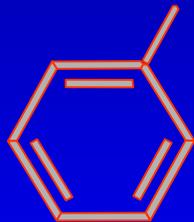
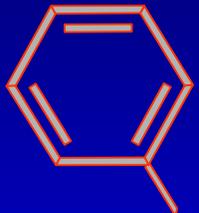


Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



Variations entre antihistaminiques

Modifier du côté aminé ...



Dimenhydrinate
PARANAUSINE®
VAGOMINE®
 Diphenhydramine
BENYLIN®
 Dexchlorphenyramine
POLARAMINE®

Buclizine
LONGIGENE®
 Meclozine
POSTAFENE®
AGYRAX®
 Cétirizine
ZYRTEC®
REACTINE®

Loratadine
CLARITINE®
SANELOR®
 Terfenadine
TRILUDAN®
 Ebastine
ESTIVAN®

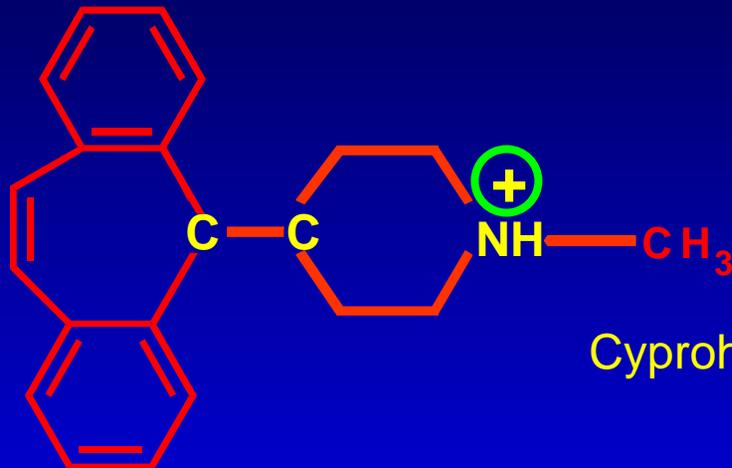
L'antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

Cahier des charges

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

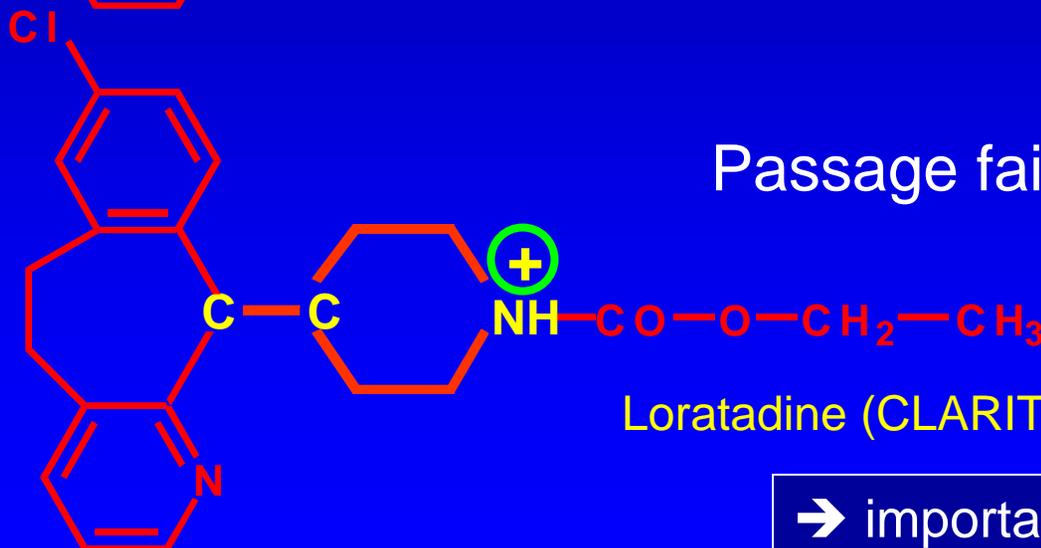
Pouvoir de sédation faible ...

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



Passage important

Cyproheptadine (PERIACTIN®)



Passage faible ou nul

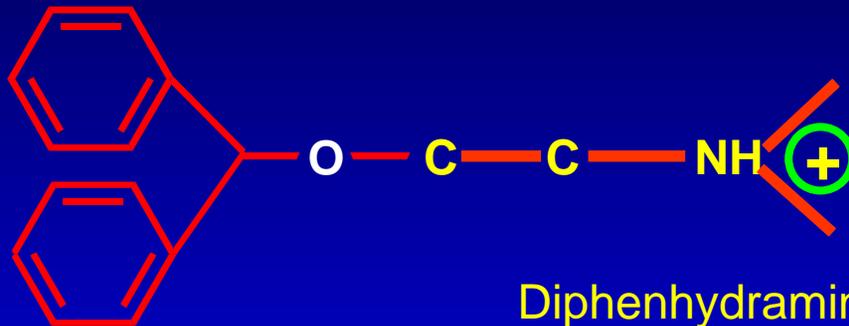
Loratadine (CLARITINE® / SANELOR®)



➔ importance de la chaine...

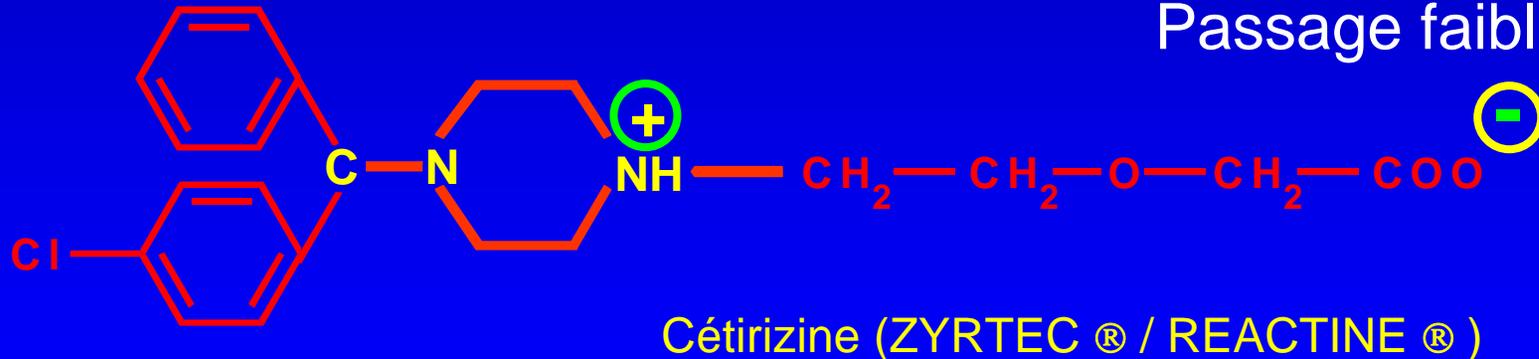
Pouvoir de sédation faible ...

Autre exemple...



Diphenhydramine (BENYLIN®)

Passage important



Cétirizine (ZYRTEC® / REACTINE®)

Passage faible ou nul



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

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

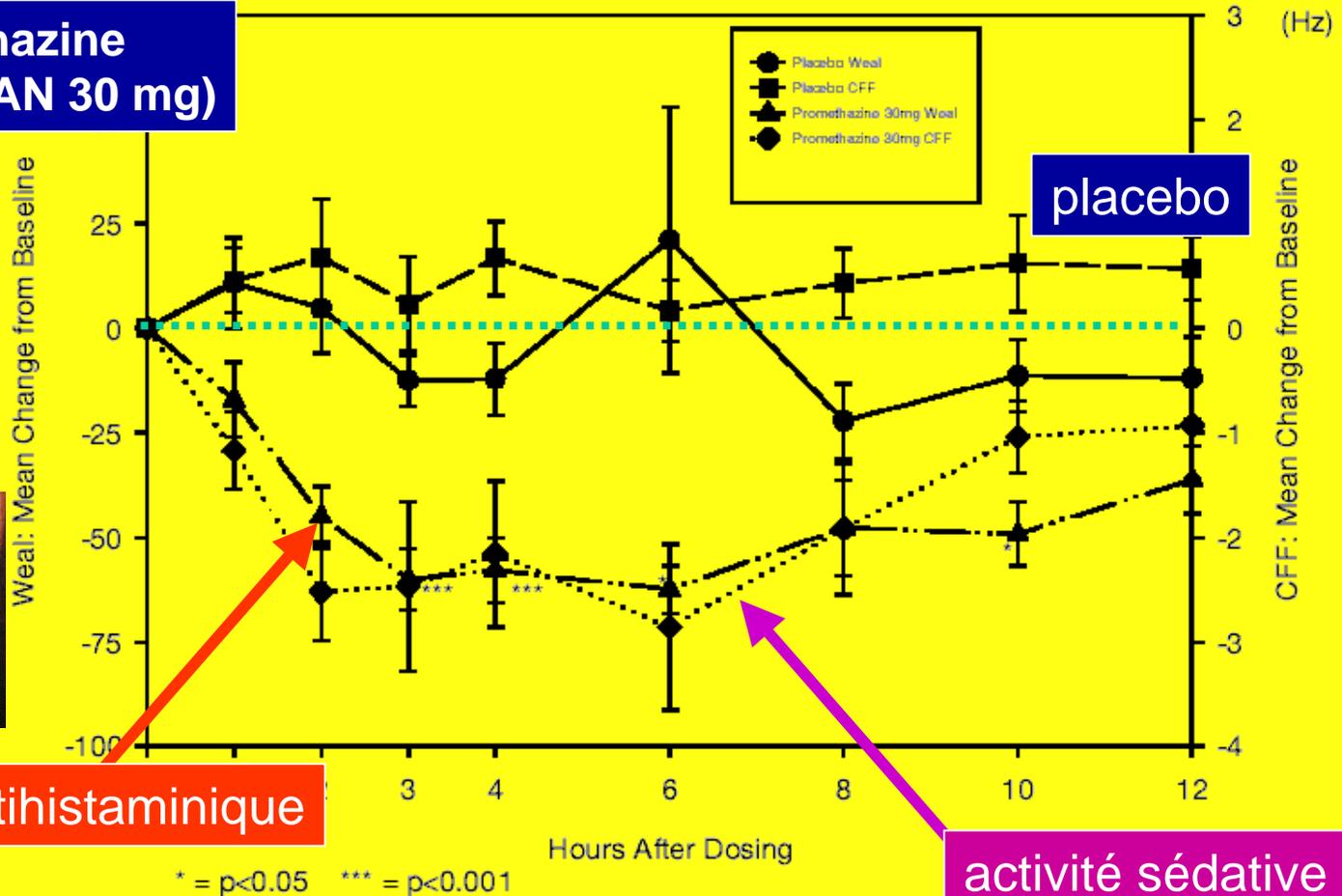
Nom DCI	nom commercial	sédation	OTC
alimémazine	THERALENE	+++	oui (partiel.)
prométhazine	PHENERGAN	+++	oui
dimenhydrinate	PARANAUSINE	+++	oui
	VAGOMINE	+++	oui
diphenhydramine	BENYLIN	+++	oui

oxomémazine	DOXERGAN	++	non
dexchlorphéniramine	POLARAMINE	++	oui
ciproheptadine	PERIACTIN	++	oui

dimétindène	FENISTIL	+	oui
méclozine	AGYRAX	+	oui
	POSTAFENE	+	oui

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

**Prométhazine
(PHENERGAN 30 mg)**



Activité antihistaminique

activité sédatrice

Figure 3. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose promethazine 30 mg, day 1

Premières molécules à faible passage hémato-méningé...

- astémisole
- terfénadine



Retirés pour cause de toxicité
Torsades de pointe !!!

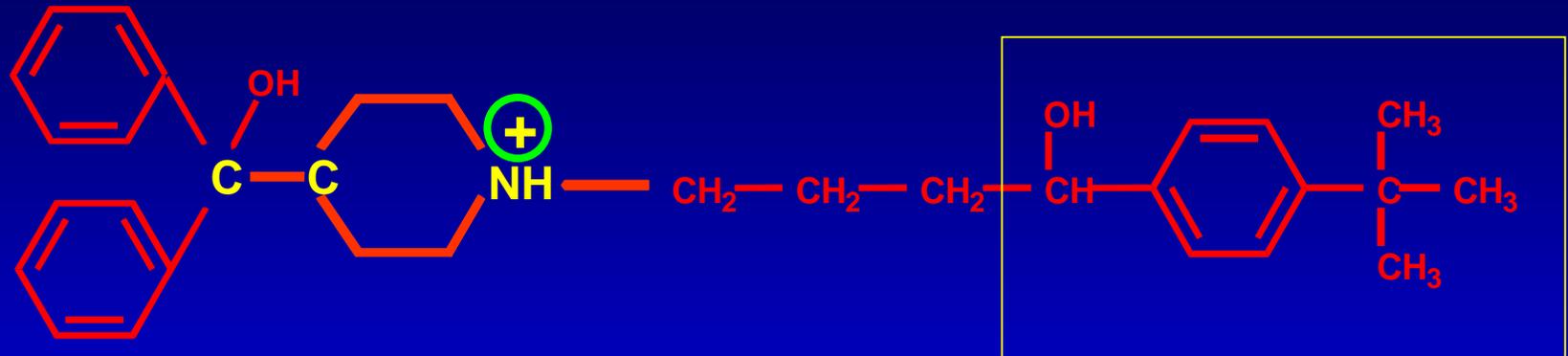
- fexofénadine
(TELFAS[®])

R/

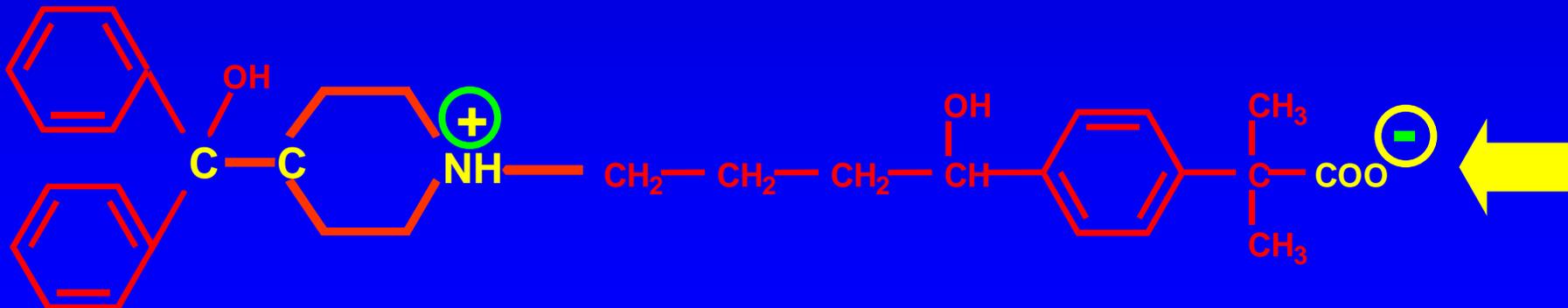
Métabolite actif de la terfénadine

Le problème de la terfénadine ...

- la terfénadine est une pro-drogue

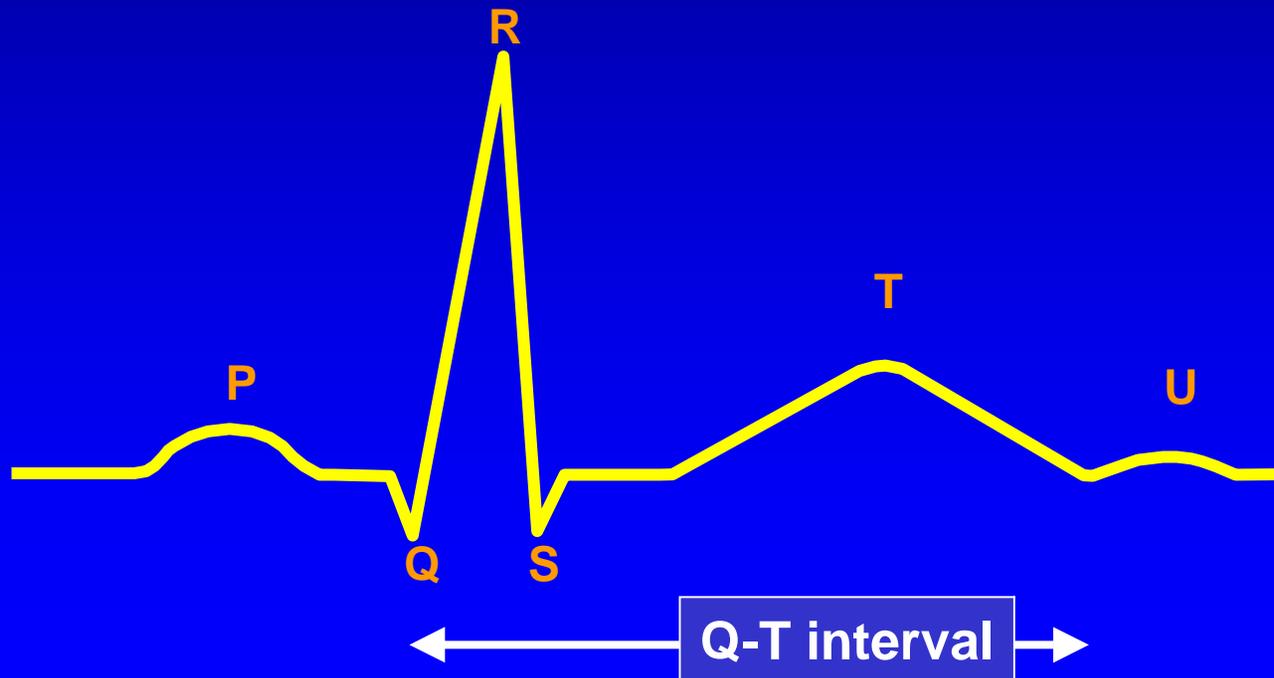


- elle subit un métabolisme "de premier passage hépatique" pour la transformer en fexofénadine qui est le produit actif ...

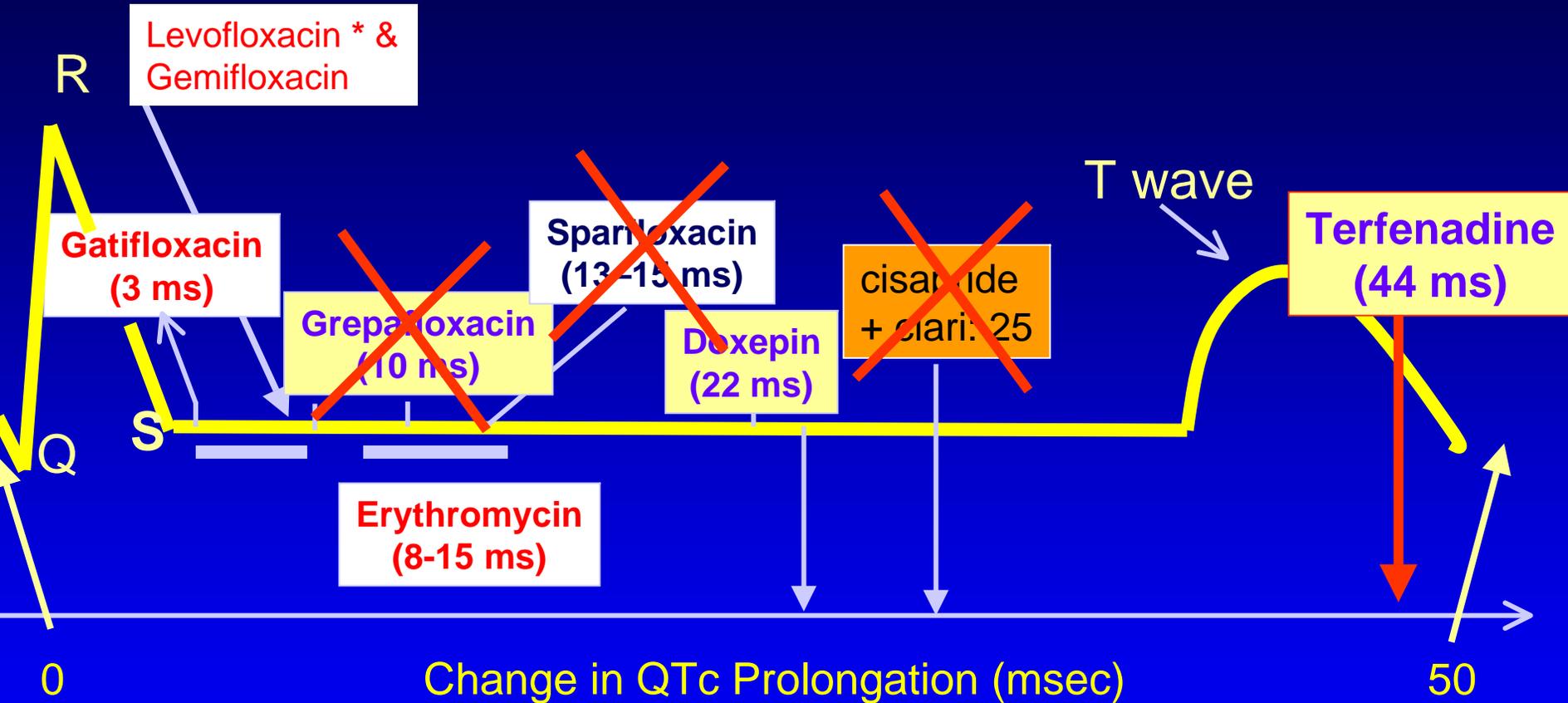


Le problème de la terfénadine ...

- 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 terfénadine ...

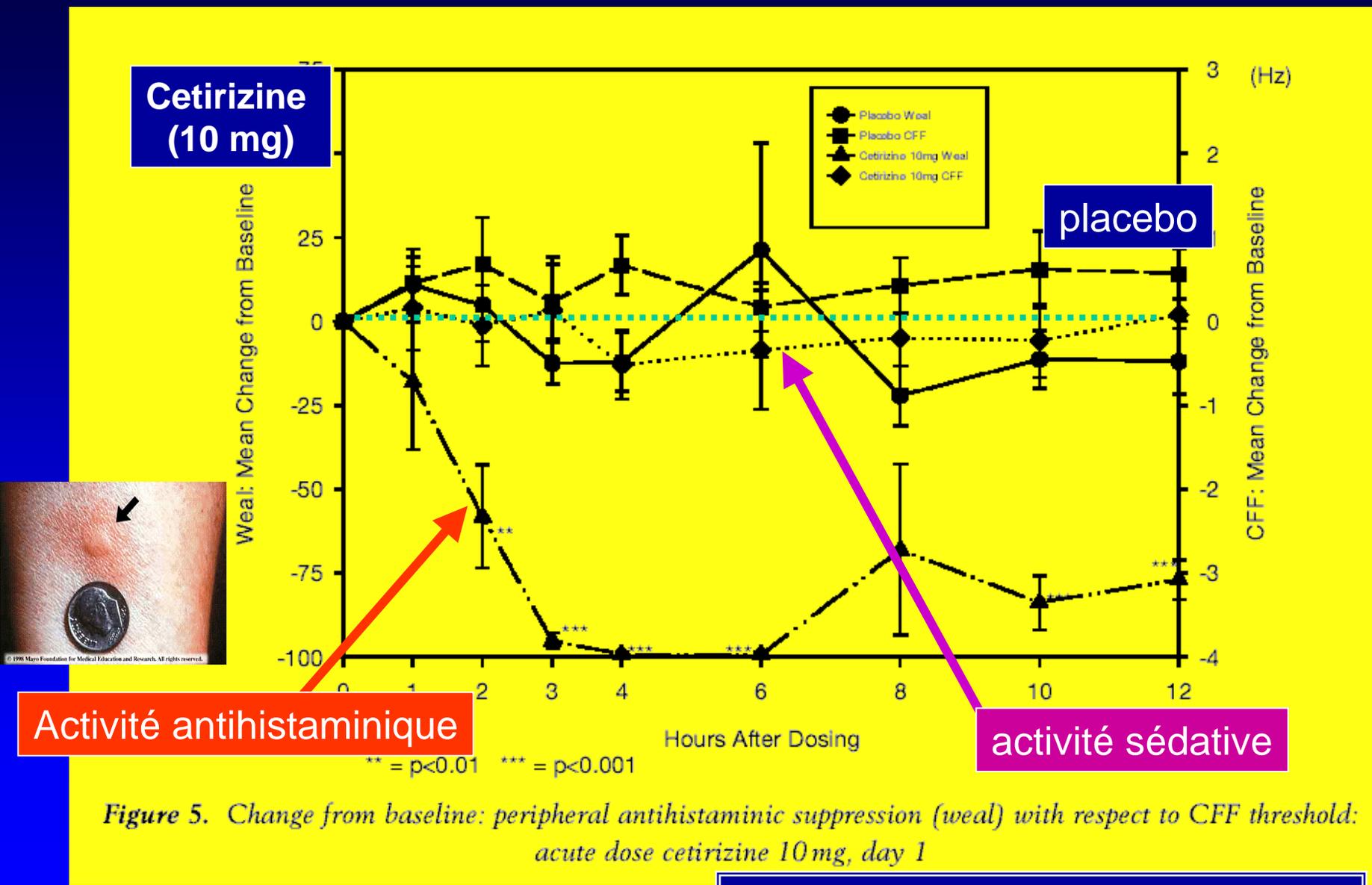


Adapted from Oberg and Bauman, 1995; Baker et al, 1997; van Haarst et al, 1998.

Nouvelles molécules à faible passage hémato-méningé...

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

Dissociation des activités antihistaminique et sédative



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

Dissociation des activités antihistaminique et sédative ...

Mais, **attention:**



tout est une question de dose...

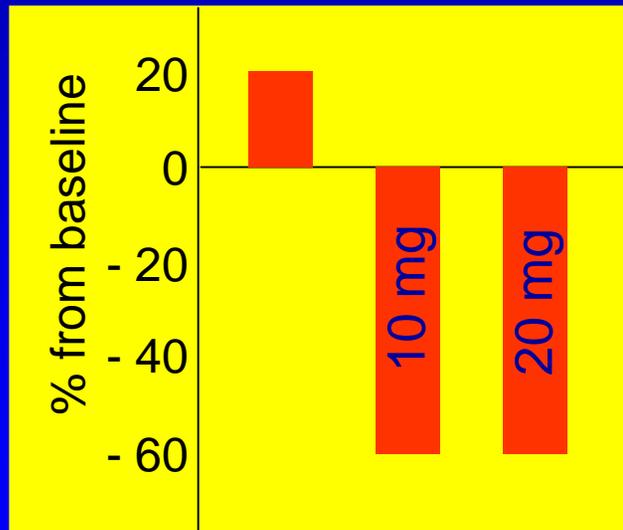
Dissociation des activités antihistaminique et sédative ...

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

Activité antihistaminique

placebo

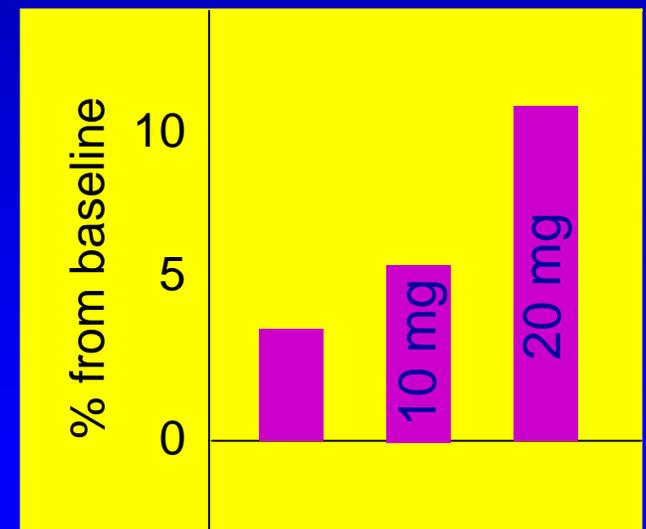
cétirizine



Activité sédative

placebo

cétirizine



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

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

Cahier de charges

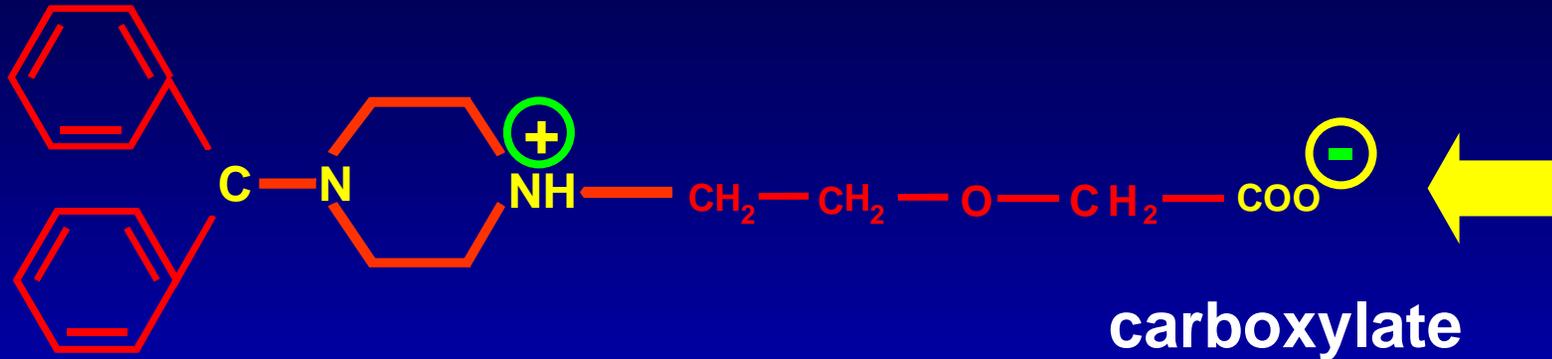
- Pouvoir de sédation faible
- **Eviter les effets anticholinergiques**
 - élevé à moyen pour les anciennes molécules
 - ➔ troubles de la vue, rétention urinaire ...
 - faible à nul pour les nouvelles molécules
(loratadine, fexofénadine, cétirizine)
- Obtenir une action rapide et prolongée

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

Cahier de charges

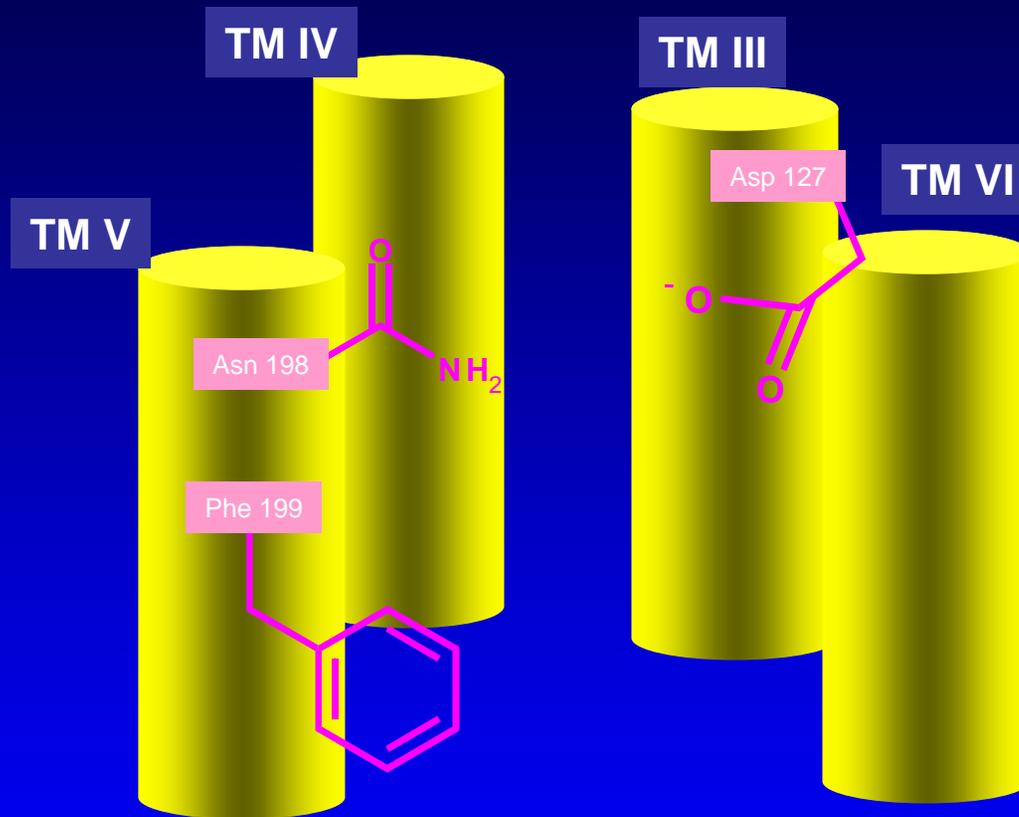
- Pouvoir de sédation faible
- Eviter les effets anticholinergiques
- **Obtenir une action rapide et prolongée**

Propriétés moléculaires de la cétirizine

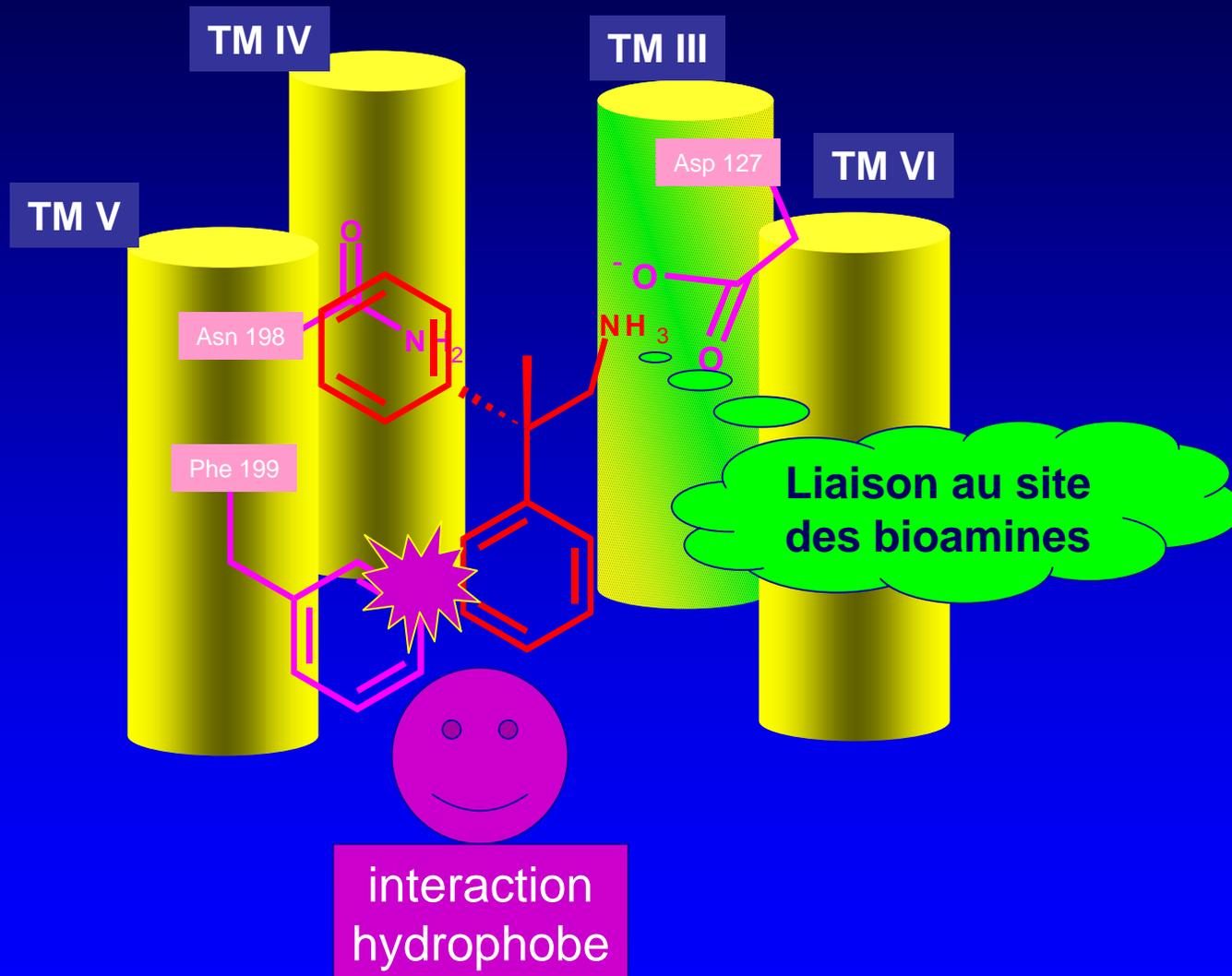


- action directe car pas de nécessité de métabolisme activateur (>< terfénadine, loratadine...)
- pas ou peu de passage de la barrière hémato méningée
- **longue durée d'occupation du récepteur**

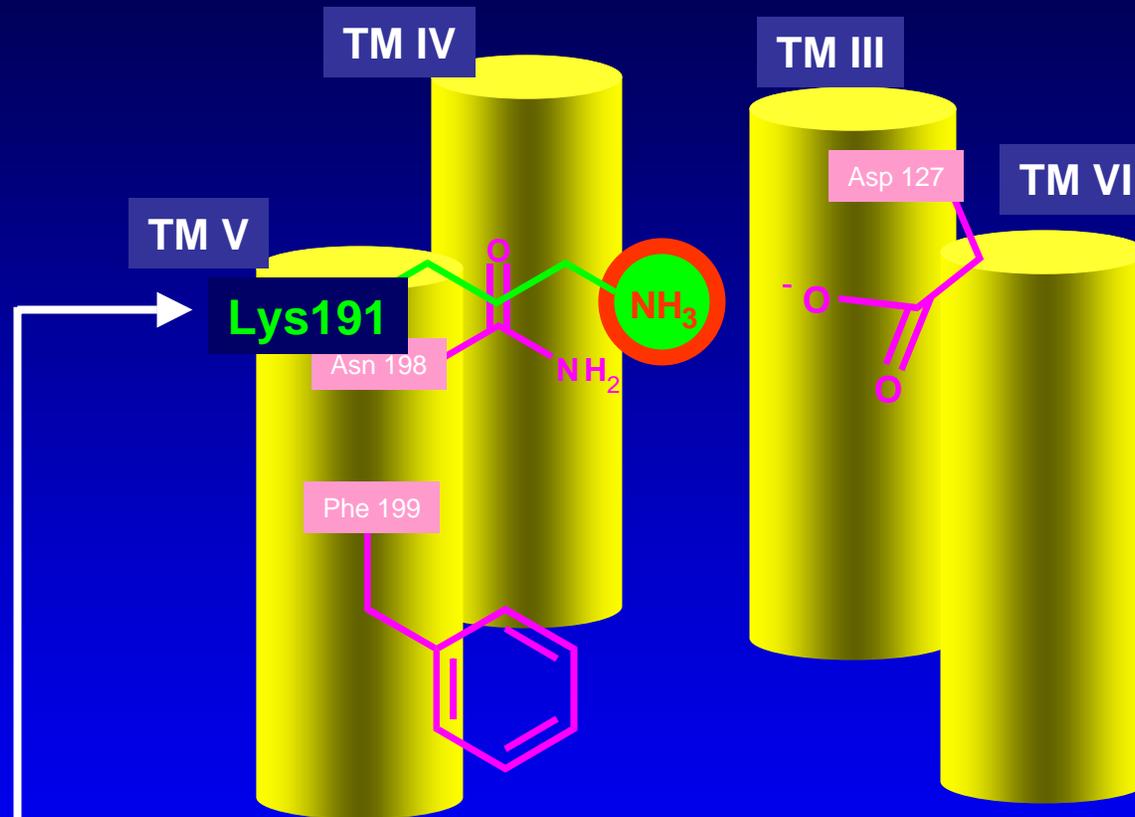
Liaison d'un antagoniste H1: le rôle du carboxylate ...



Liaison d'un antagoniste H1: rappel ...



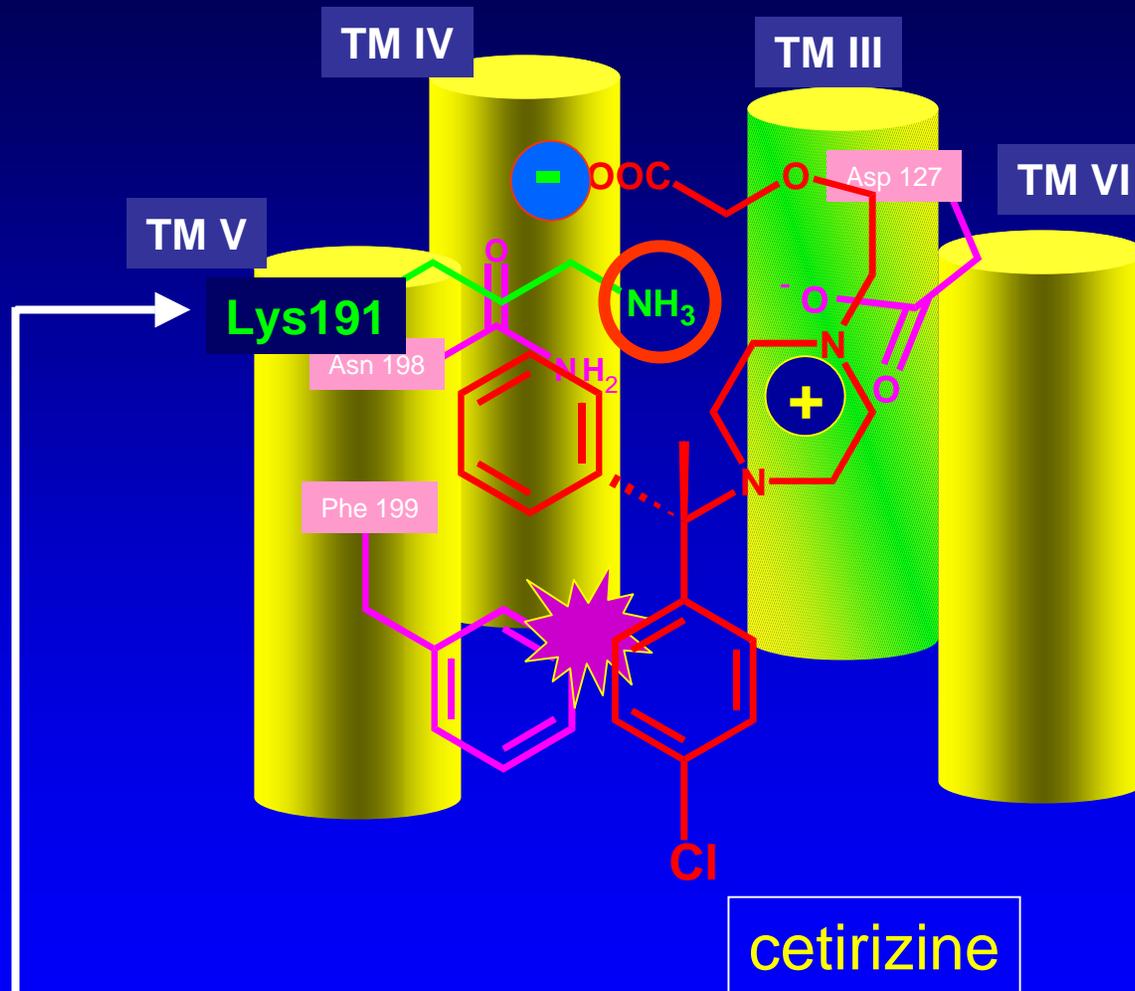
Liaison d'un antagoniste H1 : nouvelles données ...



Présence
d'une lysine
en 191

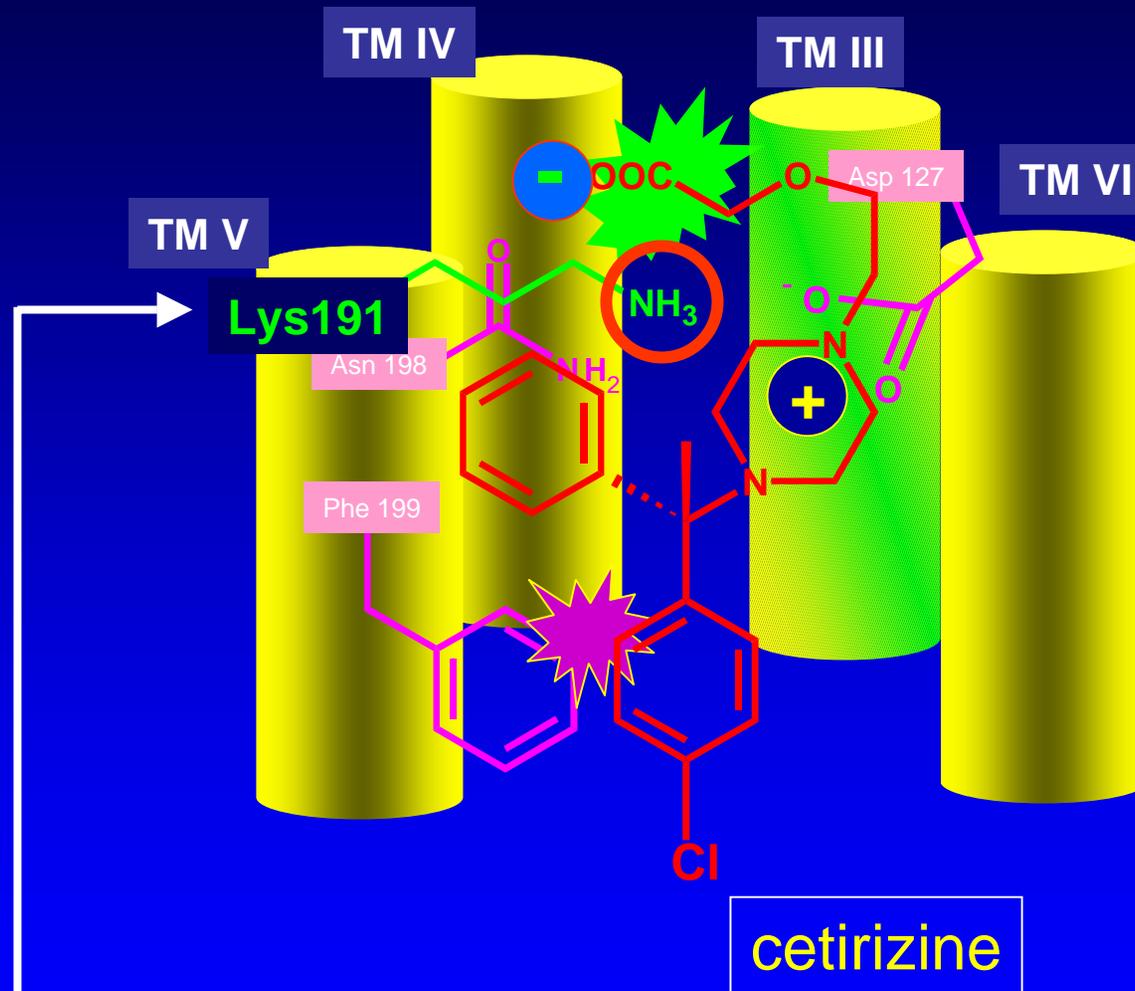
Gillard et al., Mol. Pharmacol. 61:391-399, 2002

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



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

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



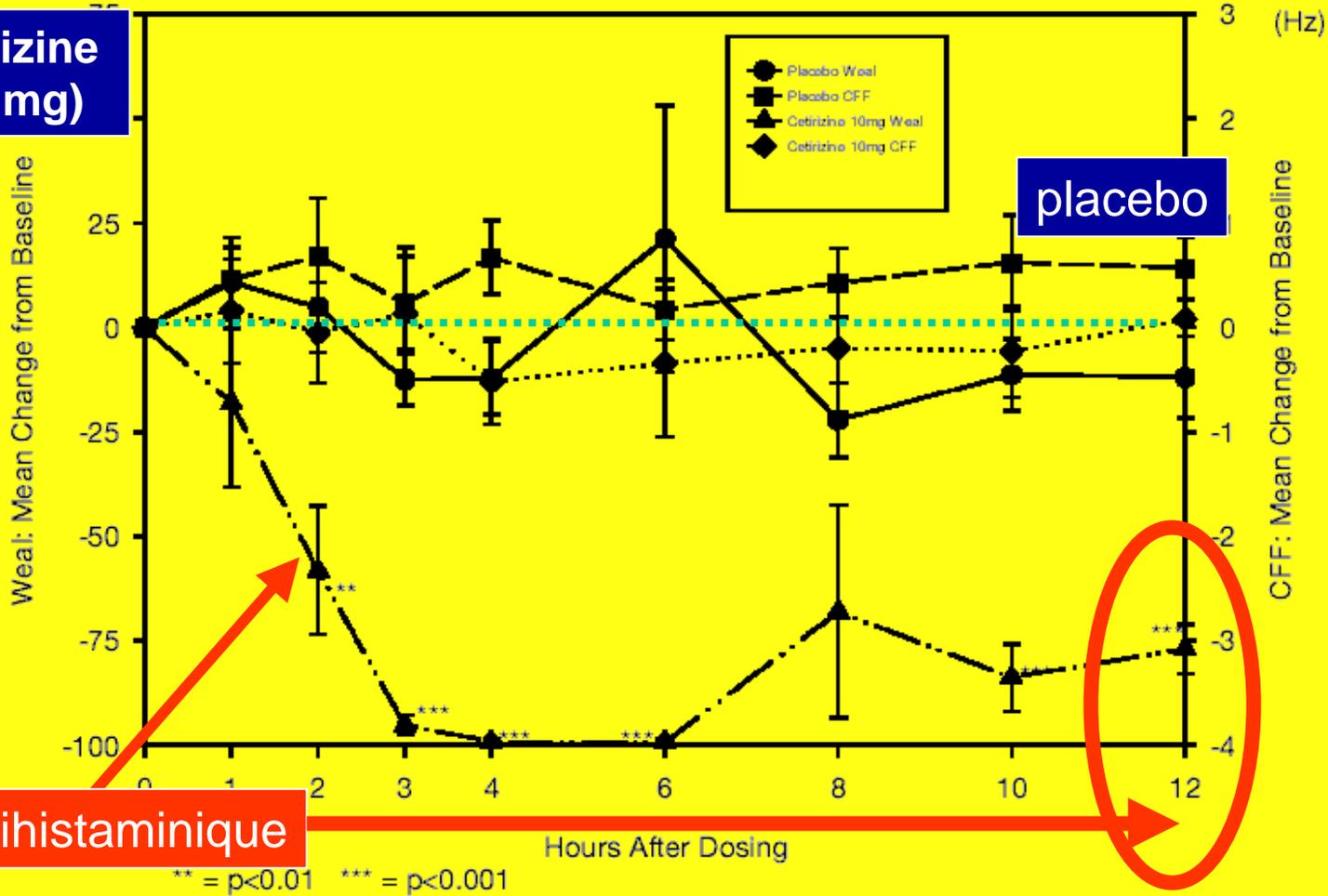
Lien électrostatique supplémentaire

Dissociation ralentie et donc longue durée d'action

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

Action prolongée ...

**Cetirizine
(10 mg)**



placebo



Activité antihistaminique

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

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

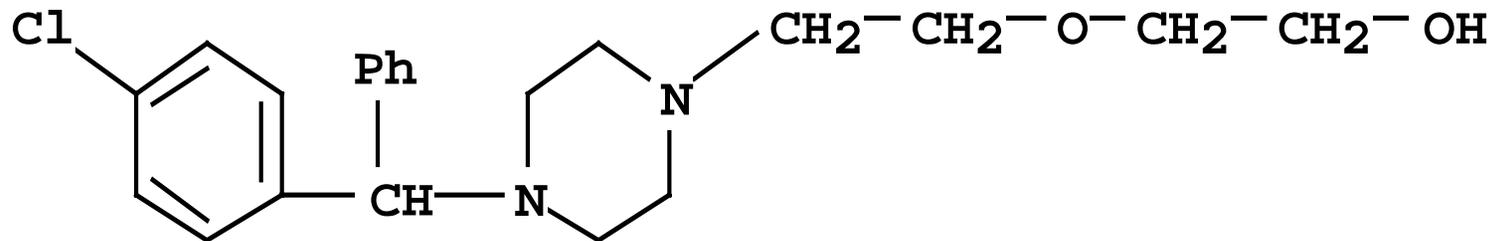
Et pour la suite ...

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

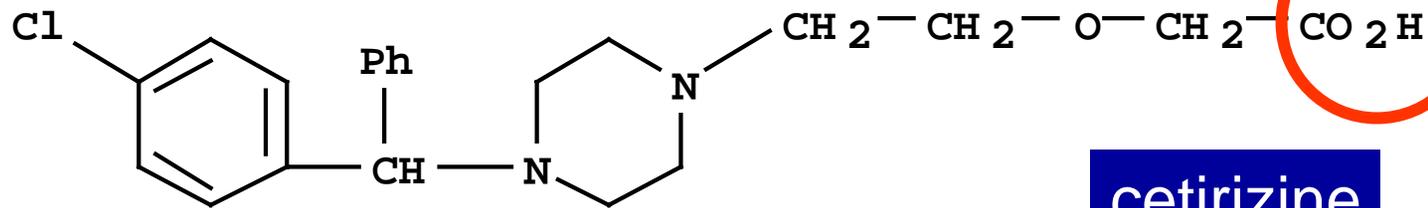


"However, chlorpromazine, perphenazine, promethazine, dixyrazine, hydroxyzine, and haloperidol were similar to aminopyrine in being fully effective in the hot-plate and tail-pinch tests"

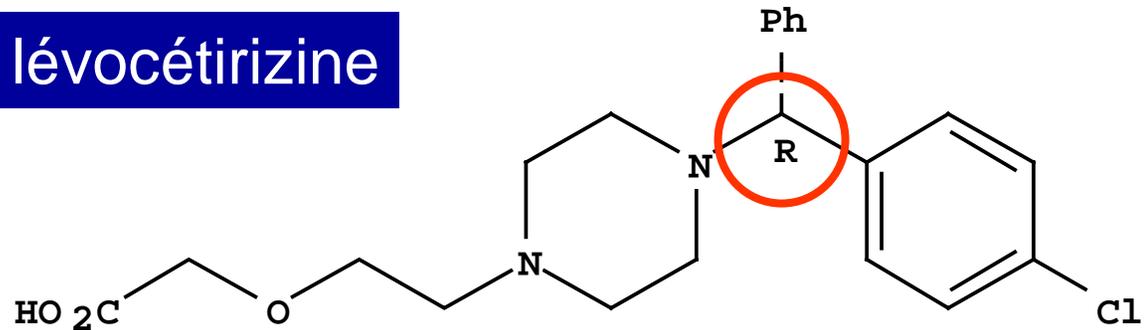
Analgesic profile of tranquillizers in multiple screening test in mice. Weller, Conrad P.; Ibrahim, I.; Sulman, Felix G. Sch. Pharm., Hebrew Univ., Jerusalem, Israel. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1968), 176(1), 176-92.

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

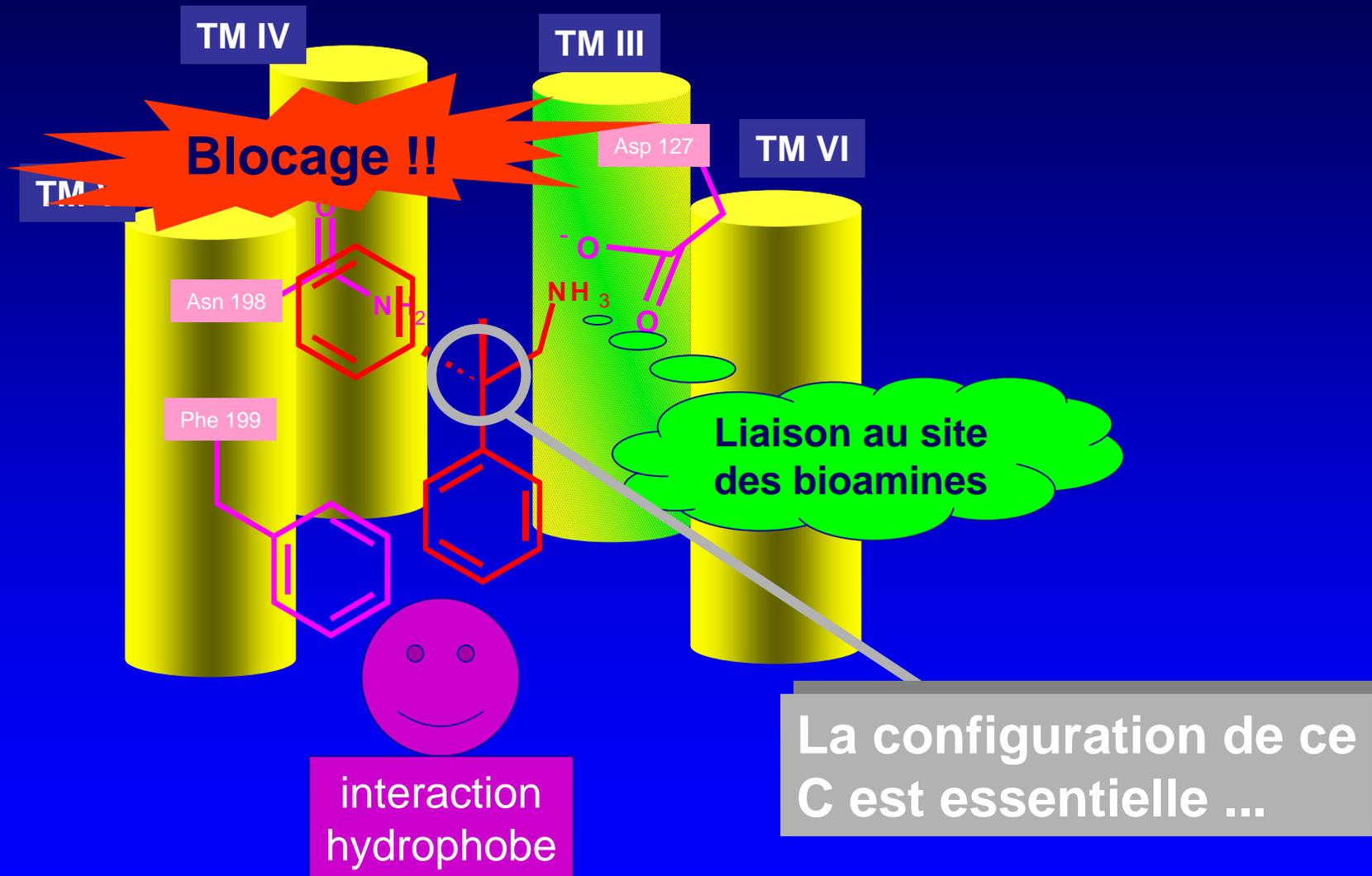
Hydroxyzine, cétirizine et lévocétirizine...



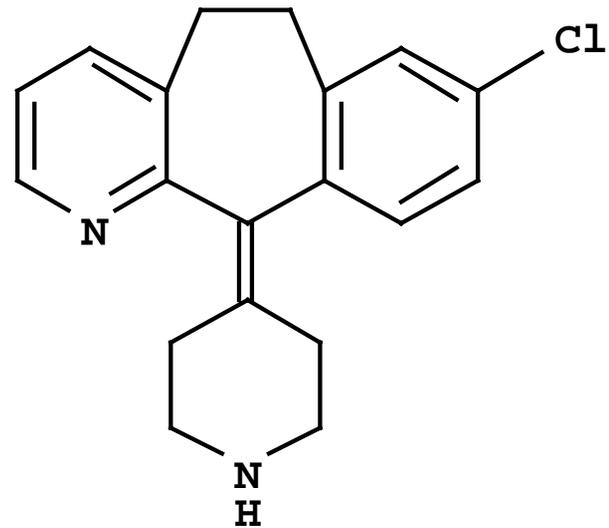
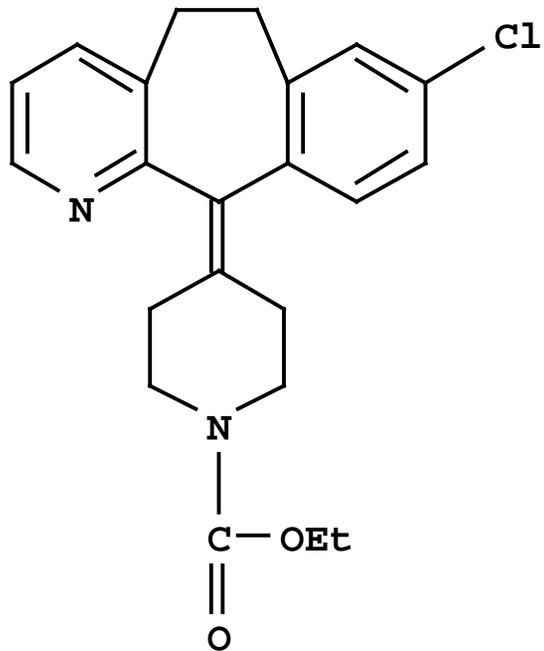
lévocétirizine



Liaison d'un antagoniste ...



Loratadine et desloratadine ...



Et voyons les applications ...

