

Une question ...

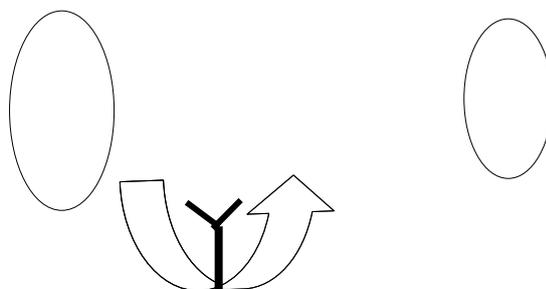
Comment a-t-on découvert l'histamine ?

- 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 ...



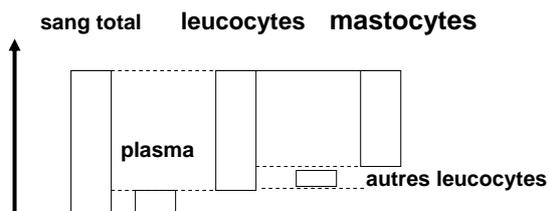
L-histidine décarboxylase

tritoqualine

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

Localisation de l'histamine

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 rétrocontôle H₂ chez l'homme

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

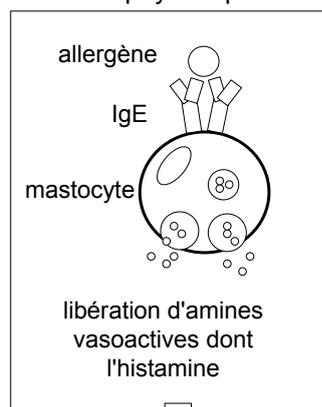
- **neurotransmission**

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

signes cliniques neurologiques et comportementaux

Rappel: les 4 types de réactions d'hypersensibilité

Réaction de type I anaphylactique



- rhinite, conjonctivite, urticaire, asthme aigu, (bronchospasme), oedème
- délai: endéans les 30 min

Réaction de type II: cytotoxique

- médiée par les IgG et/ou les IgM
- action directe sur une cellule cible
- implique le complément
- lyse, phagocytose (anémie hémolytique, agranulocytose, thrombopénie)
- délai: 5-12h

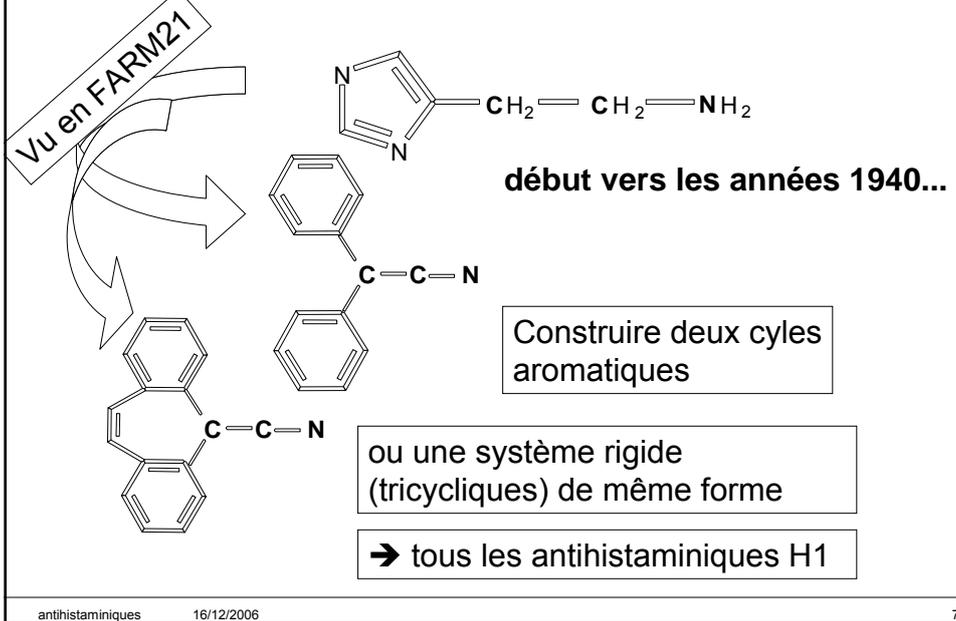
Réaction de type III: formation de complexes immuns

- dépôts dans les tissus avec réaction inflammatoire disséminée
- activation du complément et libération de toxines des leucocytes
- agrégation plaquettaire, microthromboses...
- délai: 3-8h

Réaction de type IV : cellulaire

- activation directe des cellules T
- libération de cytokines et de TNF α
- induit typiquement des manifestations cutanées (dermatite de contact, exanthèmes, eczema, ...)
- délai: 24 à 48h

De l'histamine aux anti-histaminiques ...



Rationalisation par la connaissance du récepteur

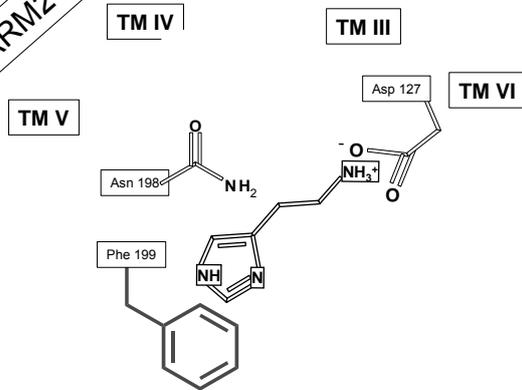
- récepteur H₁
 - SNC
 - périphérie

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

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

Liaison de l'histamine au récepteur H1

Vu en FARM21

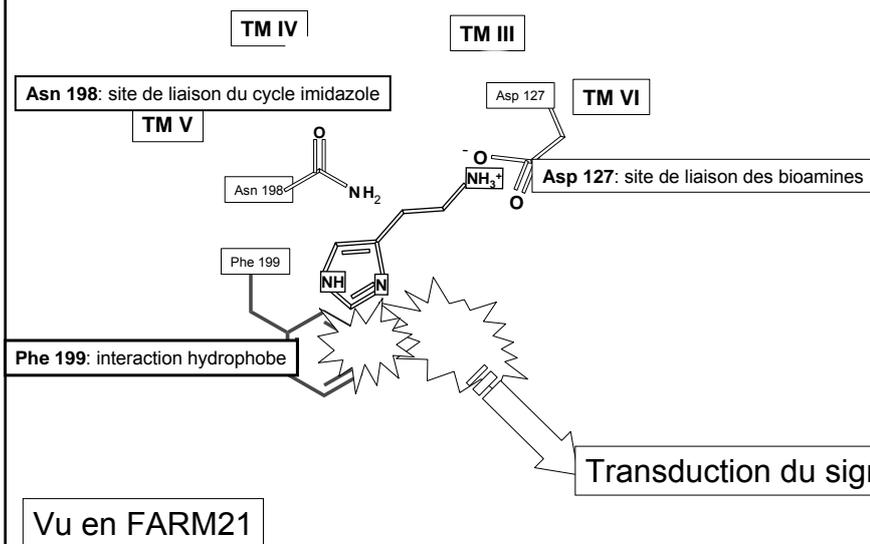


antihistaminiques

16/12/2006

9

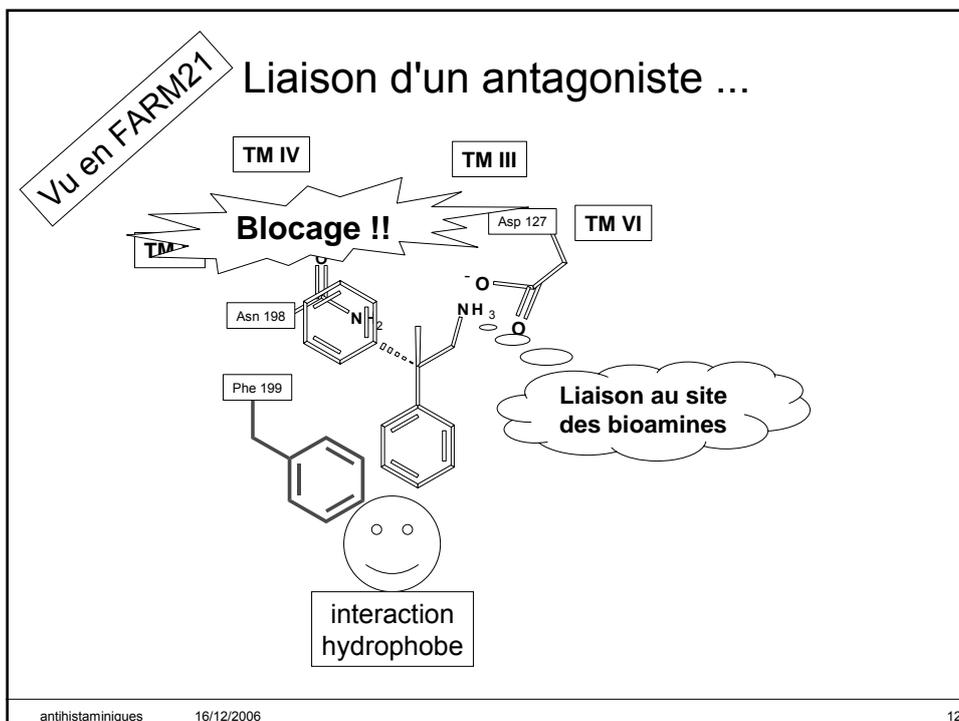
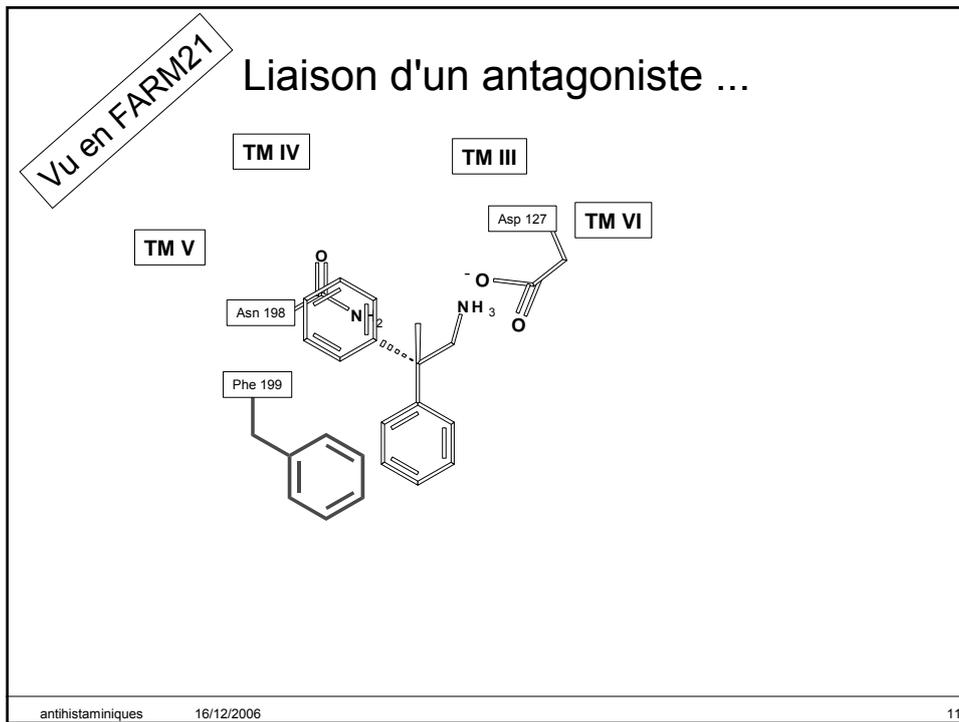
Liaison de l'histamine au récepteur H1



antihistaminiques

16/12/2006

10

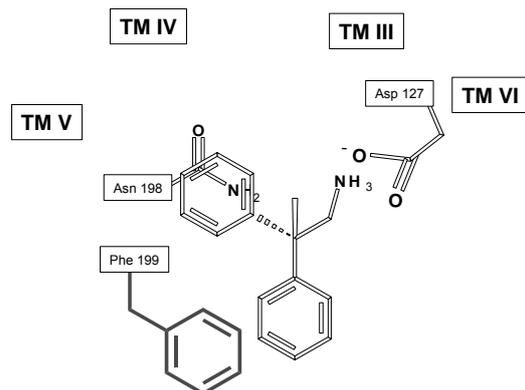


Une famille d'antagonistes H1....

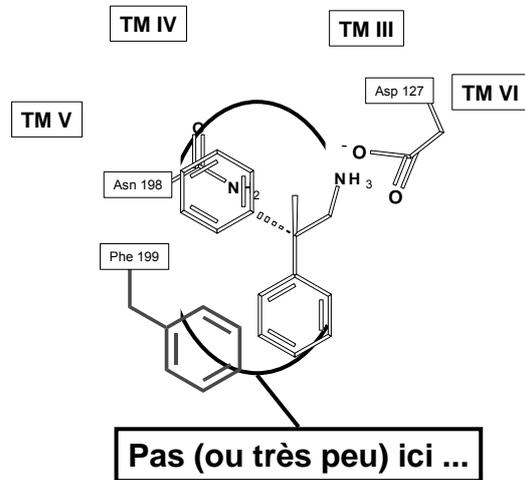
Nom DCI	nom commercial en Belgique *
• alimémazine	THERALENE
• prométhazine	PHENERGAN
• dimenhhydrinate	PARANAUSINE / VAGOMIN
• diphenhydramine	BENYLIN
• dexchlorphéniramine	POLARAMINE
• ciproheptadine	PERIACTIN
• dimétindène	FENISTIL
• méclozine	AGYRAX / POSTAFENE
• cetirizine	ZYRTEC / REACTINE /
• loratadine	CLARITINE / SANELOR
• fexofenadine	TELFAST
et plus récemment	
• lévocetirizine	XYZAL
• desloratadine	AERIUS

* liste non limitative...

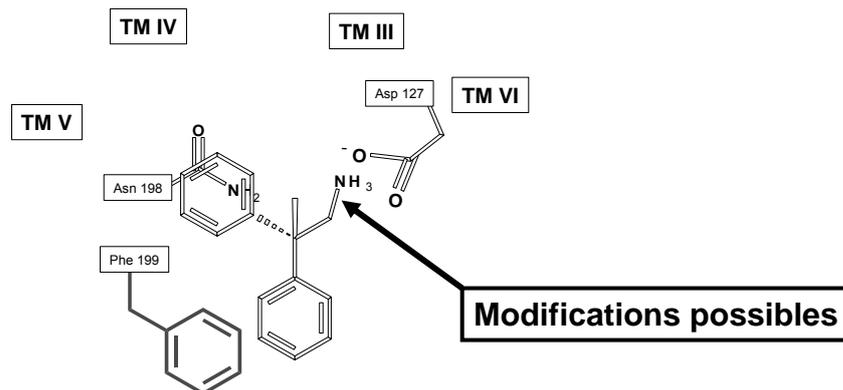
Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



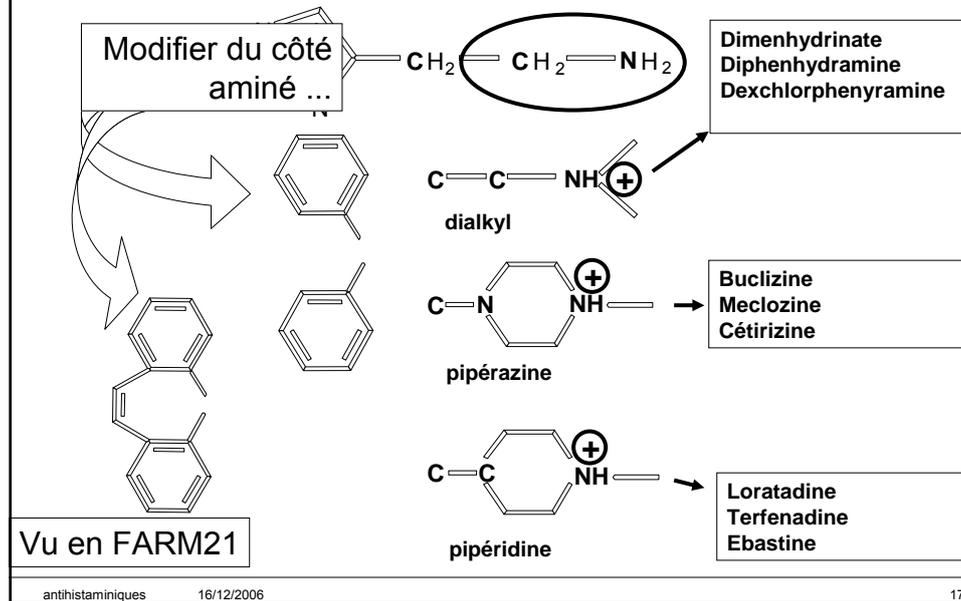
Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



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



Variations entre antihistaminiques....



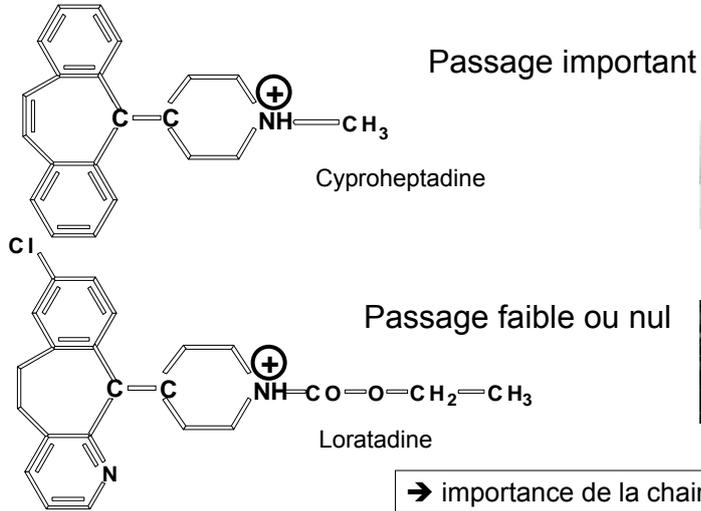
L'antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

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 ...



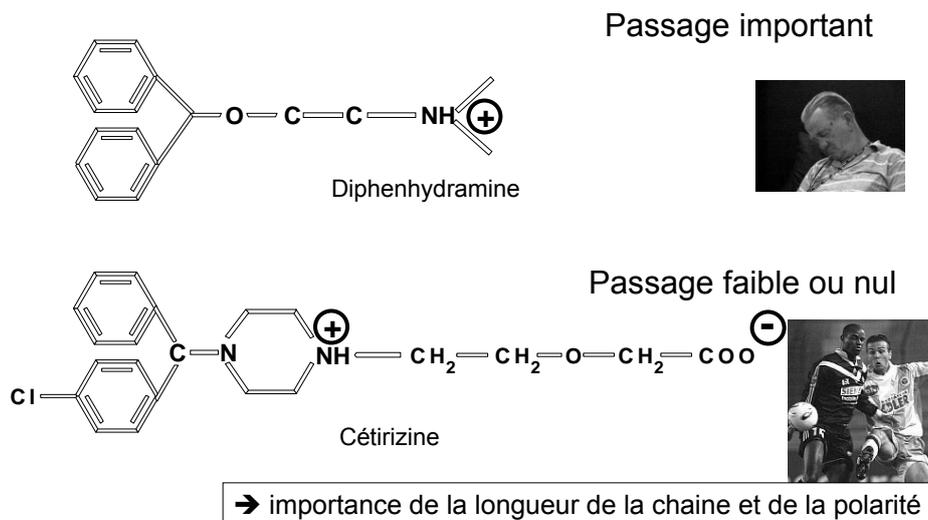
antihistaminiques

16/12/2006

19

Pouvoir de sédation faible ...

Autre exemple...



antihistaminiques

16/12/2006

20

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

Nom DCI	sédation	OTC
alimémazine	+++	oui (partiel.)
prométhazine	+++	oui
dimenhydrinate	+++	oui
diphenhydramine	+++	oui

oxomémazine	++	non
dexchlorphéniramine	++	oui
ciproheptadine	++	oui

dimétindène	+	oui
méclozine	+	oui
	+	oui

antihistaminiques

16/12/2006

21

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

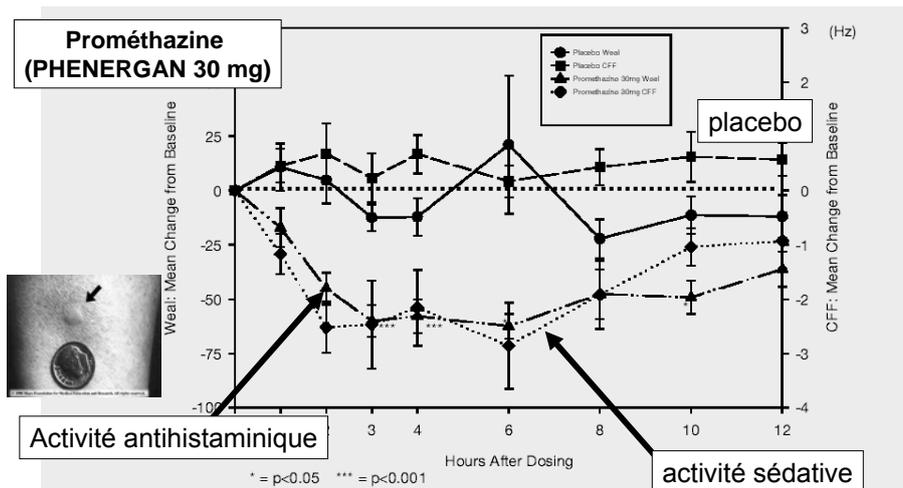


Figure 3. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose promethazine 30 mg, day 1

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

antihistaminiques

16/12/2006

22

Premières molécules à faible passage hémato-méningé...

- astémisole
- terfénadine

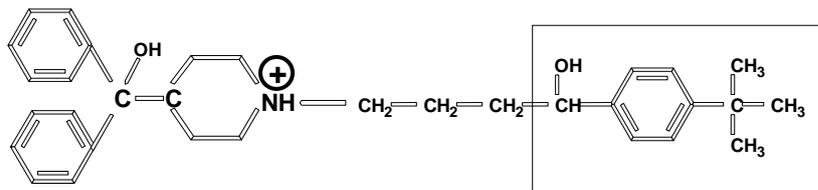
Retirés pour cause de toxicité
Torsades de pointe !!!

- fexofénadine

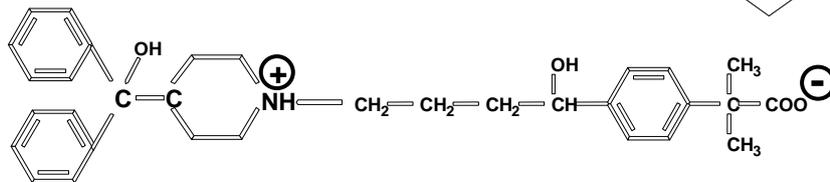
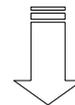
Métabolite actif de la terfénadine

Le problème de la terfénadine ...

- la terfénadine est une pro-drogue

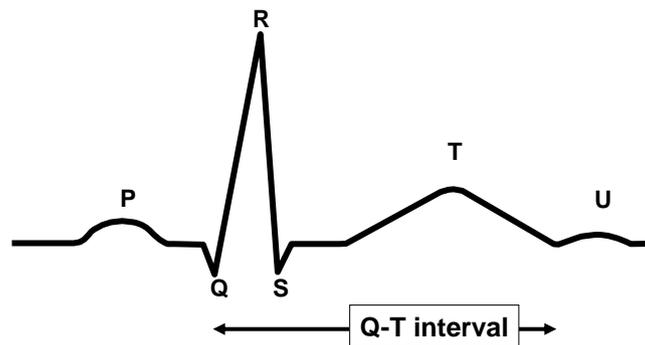


- elle subit un métabolisme "de premier passage hépatique" pour la transformer en fexofénadine qui est le produit actif ...

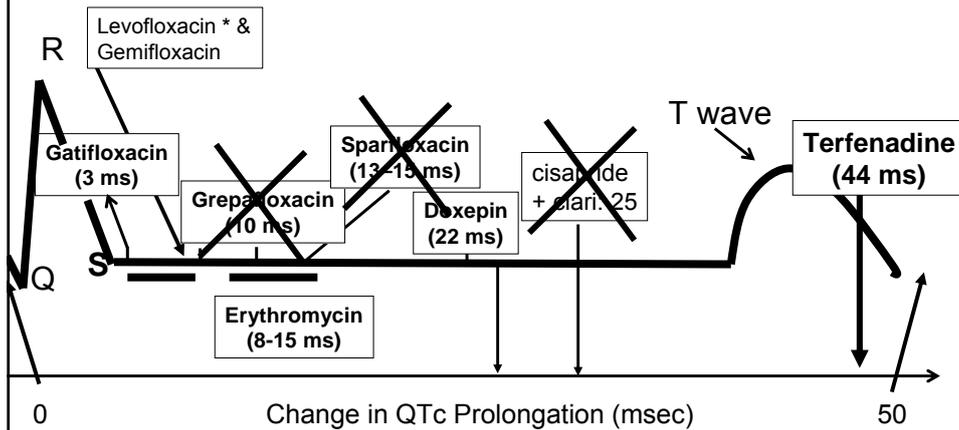


Le problème de la terfénadine ...

- 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 ...

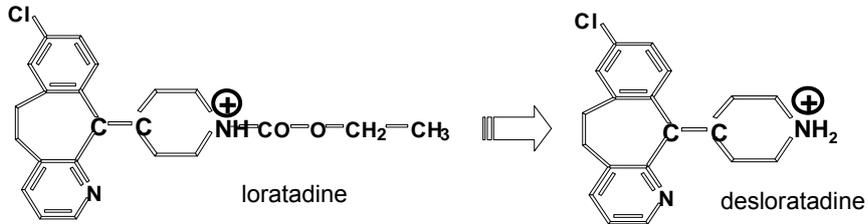


Adapted from Oberg and Bauman, 1995; Baker et al, 1997; van Haarst et al, 1998.

Molécules à faible passage hémato-méningé...

- loratadine

doit être métabolisée en desloratadine



- ébastine

- cétirizine

peu sédative ET agissant en tant que tel...

Dissociation des activités antihistaminique et sédative

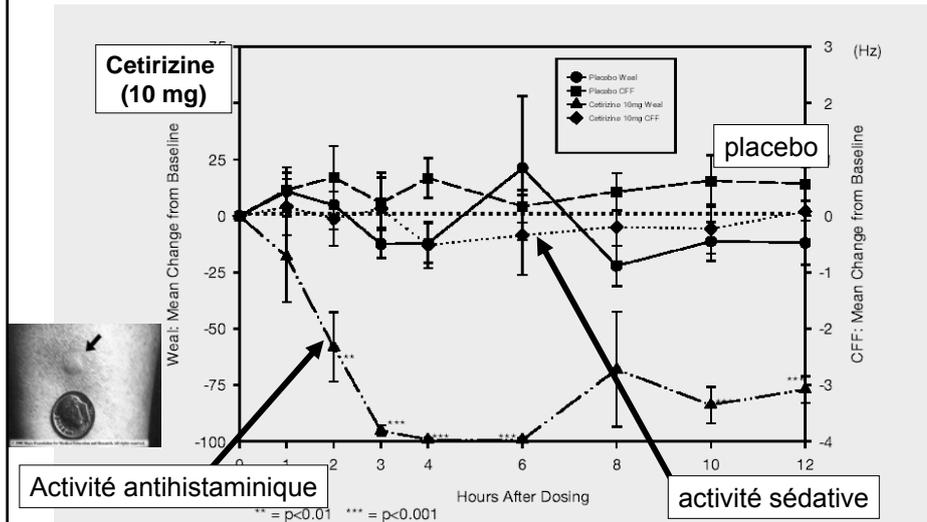


Figure 5. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose cetirizine 10mg, day 1

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

Dissociation des activités antihistaminique et sédatif ...

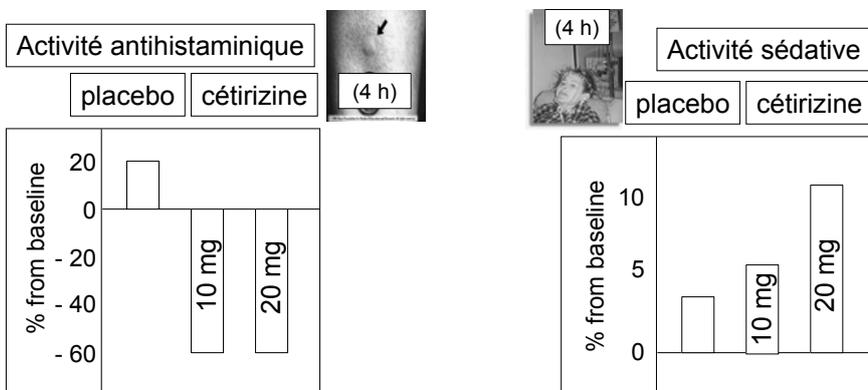
Mais, attention:



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

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

Cahier de charges

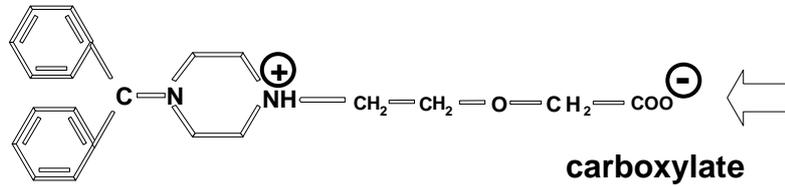
- Pouvoir de sédation faible
- **Eviter les effets anticholinergiques**
 - élevé à moyen pour les anciennes molécules
 - ➔ troubles de la vue, rétention urinaire ...
 - faible à nul pour les nouvelles molécules (loratadine, fexofénadine, cétirizine)
- Obtenir une action rapide et prolongée

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

Cahier de charges

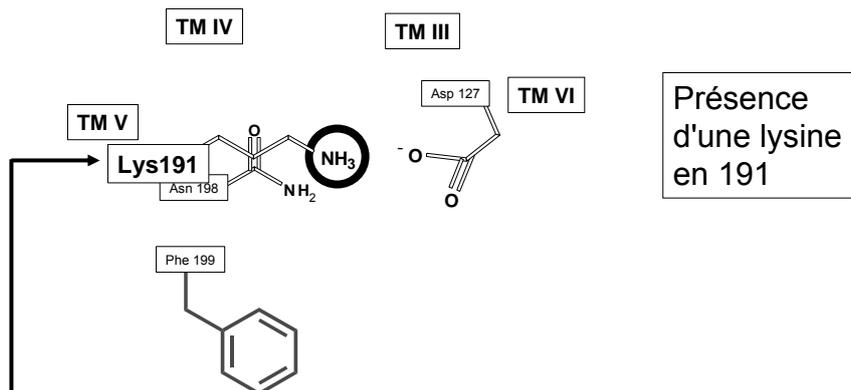
- Pouvoir de sédation faible
- Eviter les effets anticholinergiques
- **Obtenir une action rapide et prolongée**

Propriétés moléculaires de la cétirizine



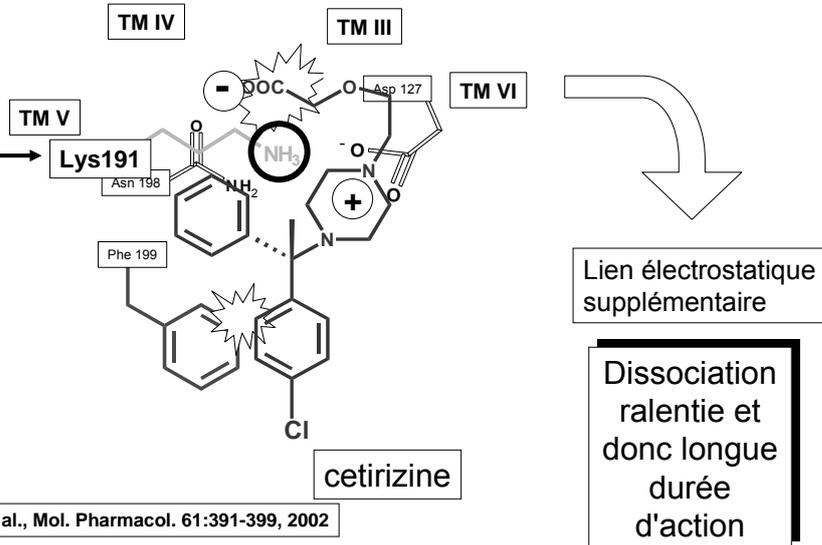
- action directe car pas de nécessité de métabolisme activateur (>< terféndine, loratadine...)
- pas ou peu de passage de la barrière hémato méningée
- **longue durée d'occupation du récepteur**

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

Action prolongée ...

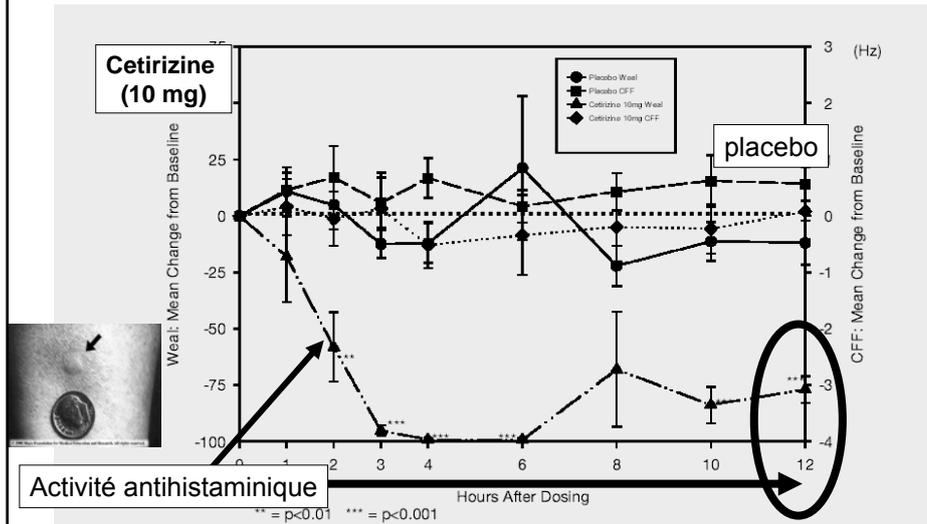
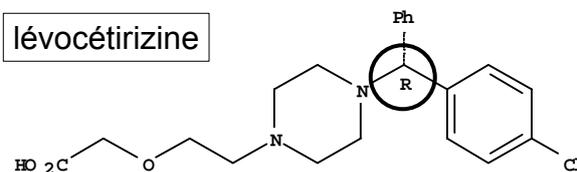
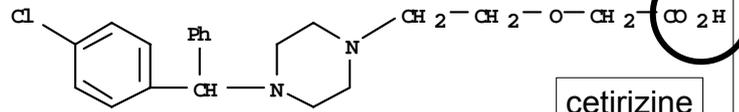


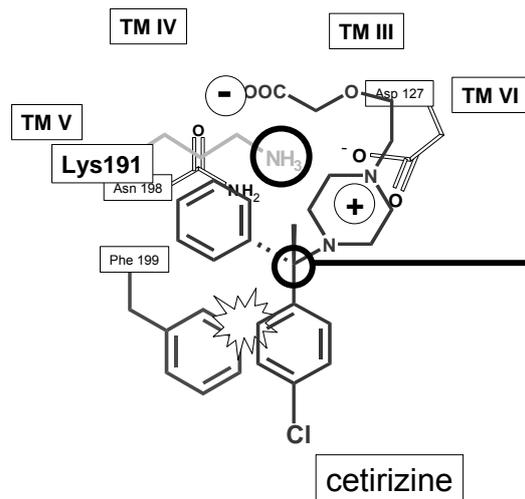
Figure 5. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose cetirizine 10mg, day 1

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

Cétirizine et lévocétirizine....



Isomères optiques et liaison au récepteur ...



La configuration correcte du C liant les 2 groupes hydrophobes et la pipérazine est essentielle

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

Et pour la vraie suite ...

Quelle est la différence entre A et B ... ?

Cetirizine UCB (UCB)

[cétirizine dichlorhydrate]
compr. (séc.)

20 x 10 mg	CS	€ 7,00
40 x 10 mg	CS	€ 12,80

A

Cetirizine-Ratiopharm (Ratiopharm)

[cétirizine dichlorhydrate]
compr. (séc.)

7 x 10 mg	CS	
20 x 10 mg	CS	

Doccetini (Docpharma)

Zytec (UCB)

[cétirizine dichlorhydrate]
compr. (séc.)

7 x 10 mg		€ 5,21
20 x 10 mg		€ 9,99
40 x 10 mg		€ 18,29

B

gttes

20 ml 10 mg/1 ml (1 ml = 20 gttes)	Rx	
sol. (oral)		
200 ml 5 mg/5 ml	Rx	

C

Médicament original avec supplément au ticket modérateur, donc pas en catégorie bon marché

Et pourquoi C est-il sous prescription ?

Et voyons les applications ...

