

Une question ...

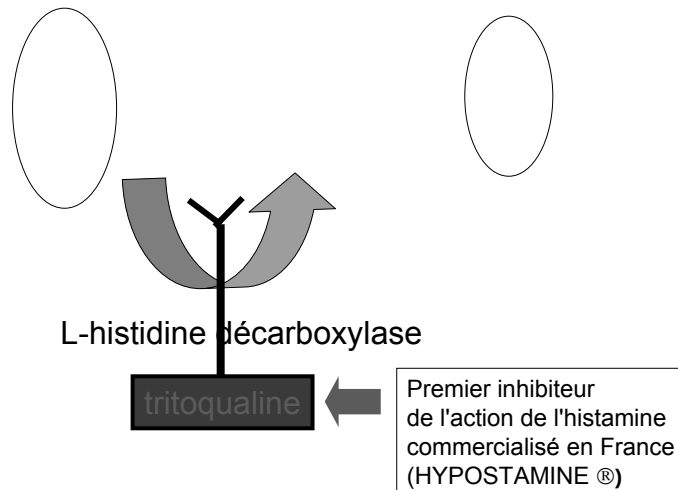
Comment a-t-on découvert l'histamine ?

- 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 ...

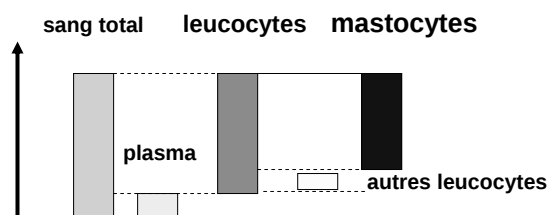
- ➔ synthèse chimique en 1907 ...en tant que curiosité chimique...
 - détection d'un produit identique dans les extraits d'ergot de seigle... et causant une profonde vasodilatation
 - même effet avec des extraits de tissus
 - donne la même image clinique que celle d'une réaction allergique très grave
 - ➔ 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

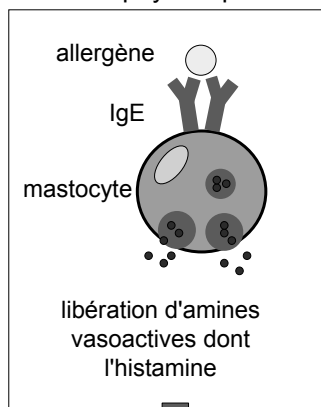
- **↑ de la perméabilité capillaire et vasodilatation**
 - rougeurs
 - inflammation
- bronchoconstriction
 - important chez le cobaye mais sous rétrocontrôle H_2 chez l'homme
- **↑ de la sécrétion d'HCl**
 - (cellules pariétales de l'estomac)
- **neurotransmission**
 - réactions d'éveil, tachycardie, hypertension
 - nausées, vomissement
 - migraines

signes cliniques cutanés

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

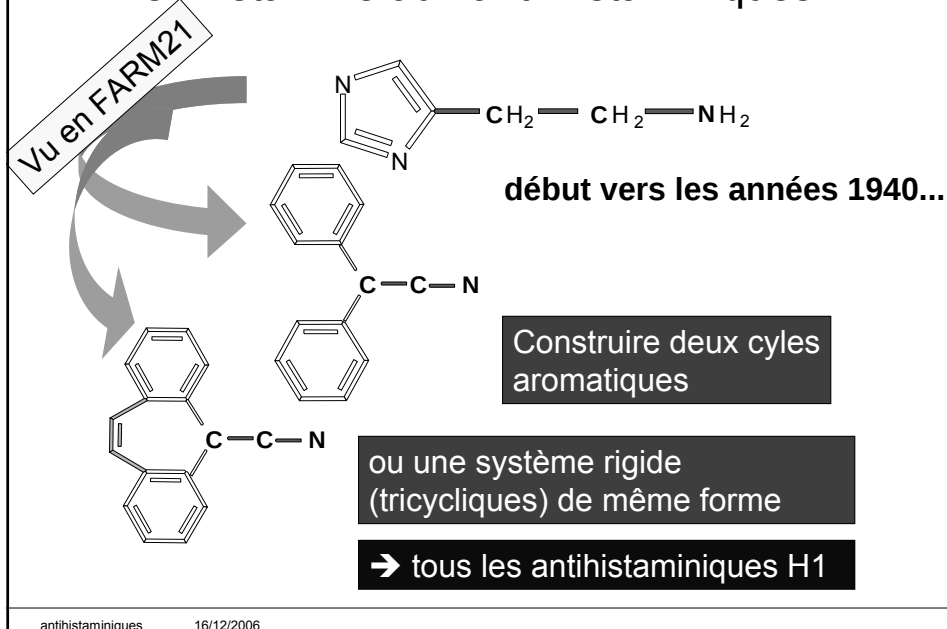
Réaction de type III: formation de complexes immuns

- 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 $TNF\alpha$
- induit typiquement des manifestations cutanées (dermatite de contact, exanthèmes, eczéma, ...)
- délai: 24 à 48h

De l'histamine aux anti-histaminiques ...



Rationalisation par la connaissance du récepteur

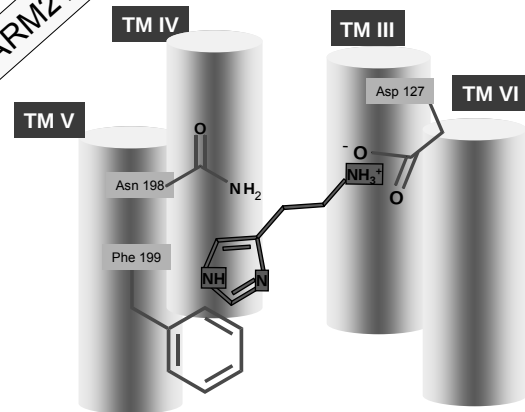
- récepteur H₁
 - SNC
 - périphérie

⇒ 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

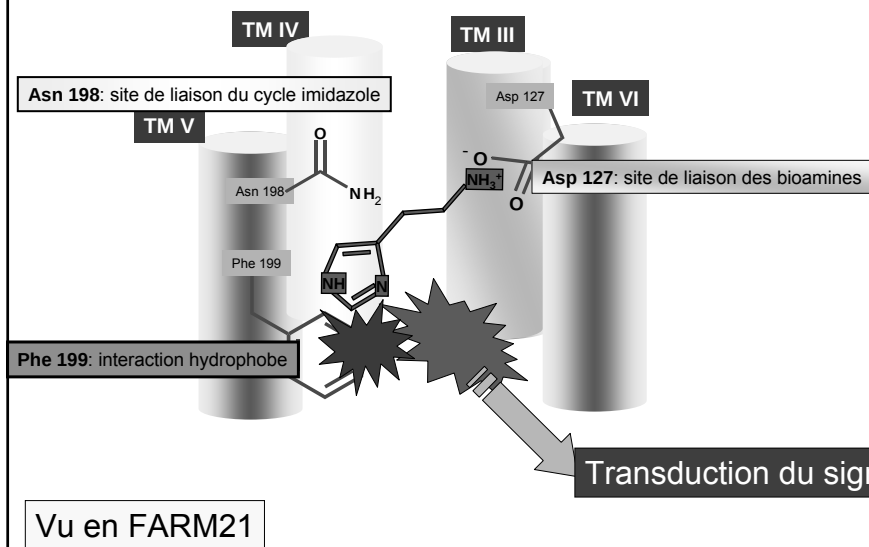


antihistaminiques

16/12/2006

9

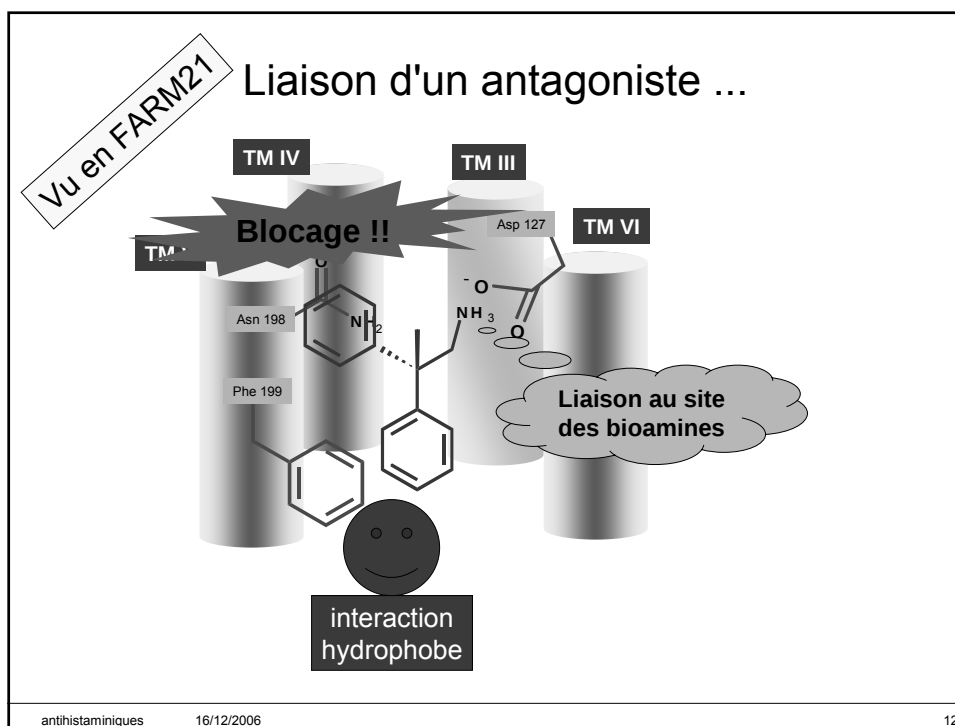
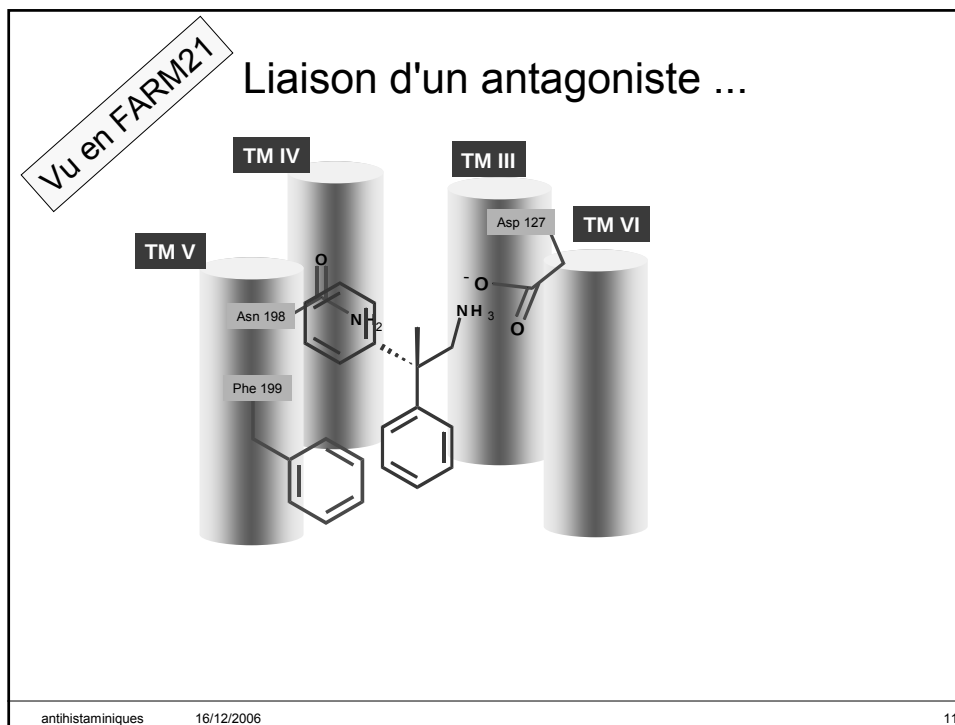
Liaison de l'histamine au récepteur H1



antihistaminiques

16/12/2006

10



Une famille d'antagonistes H1....

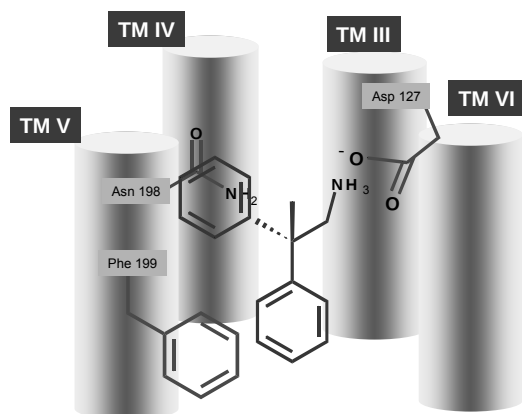
Nom DCI	nom commercial en Belgique *
• alimémazine	THERALENE
• prométhazine	PHENERGAN
• dimenhhydrinate	PARANAUSINE / VAGOMIN
• diphenhydramine	BENYLIN
• dexchlorphéniramine	POLARAMINE
• ciproheptadine	PERIACTIN
• dimétindène	FENISTIL
• méclozine	AGYRAX / POSTAFENE
• cetirizine	ZYRTEC / REACTINE /
•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

et plus récemment

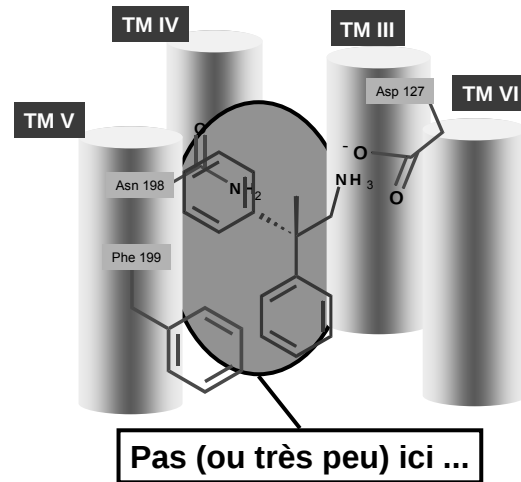
• lévocetirizine	XYZAL
• desloratadine	AERIUS

* liste non limitative...

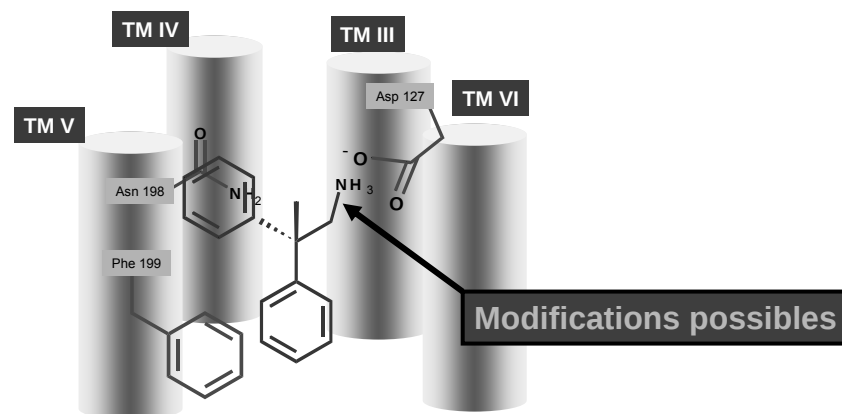
Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



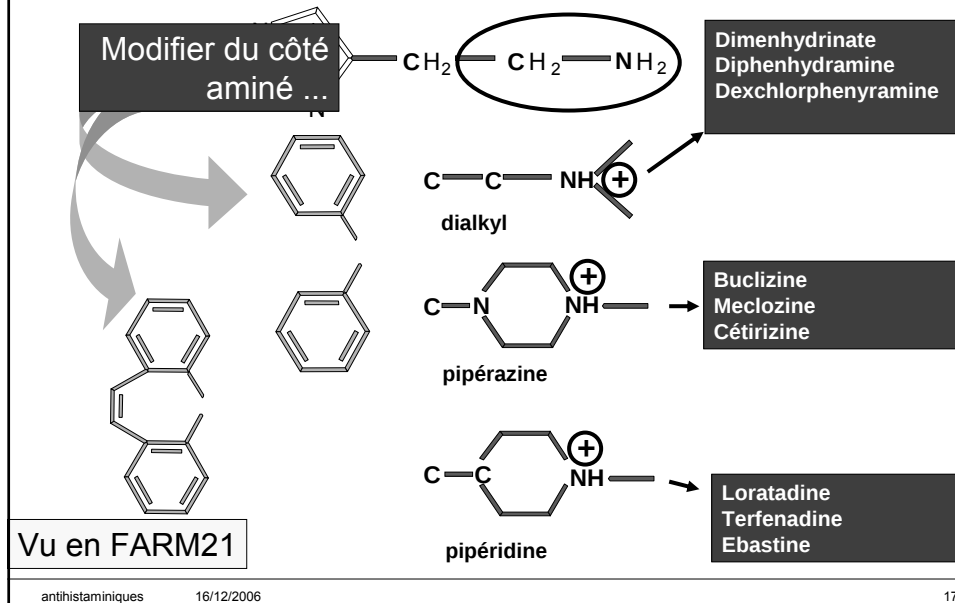
Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



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



Variations entre antihistaminiques....



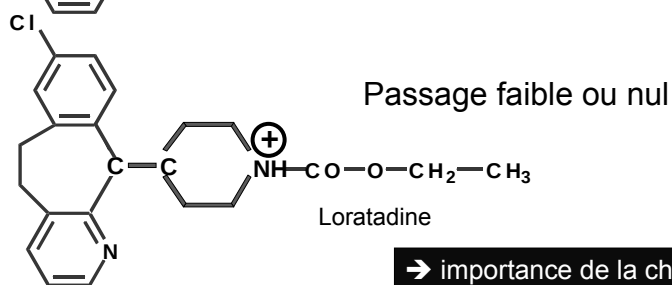
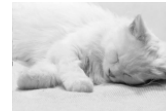
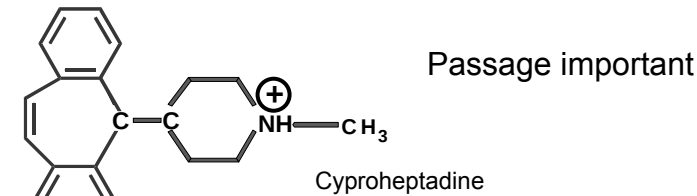
L' antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

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 ...



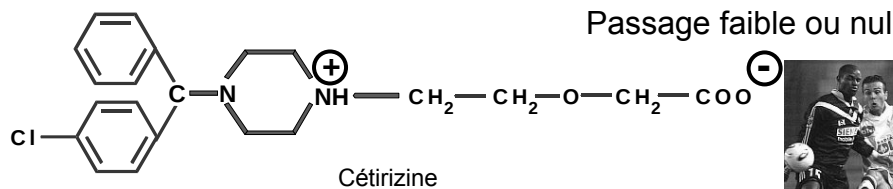
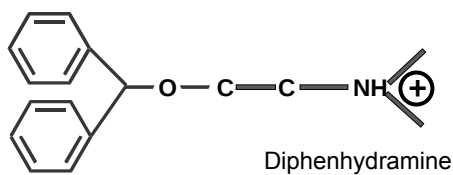
antihistaminiques

16/12/2006

19

Pouvoir de sédation faible ...

Autre exemple...



➔ importance de la longueur de la chaîne et de la polarité

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

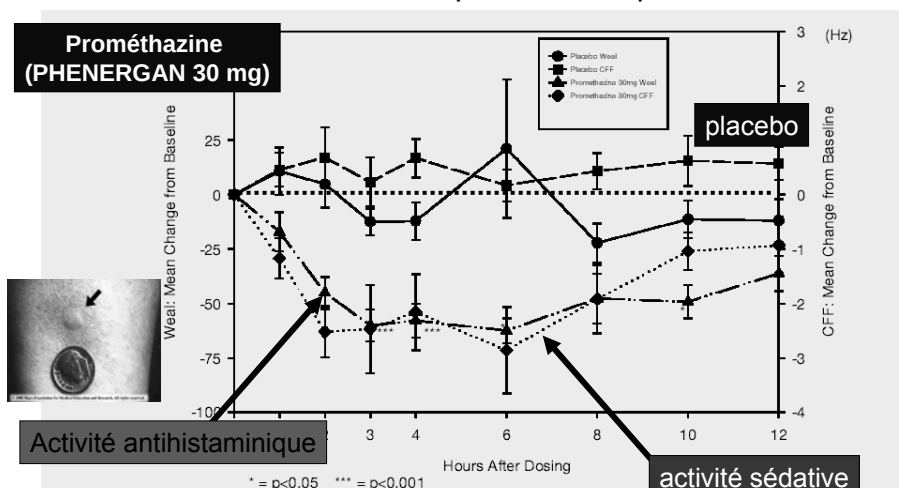


Figure 3. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose promethazine 30 mg, day 1

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

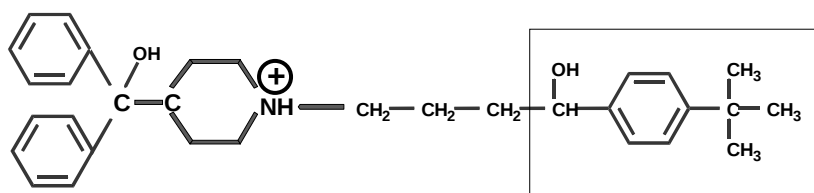
Retirés pour cause de toxicité
Torsades de pointe !!!

- fexofénadine

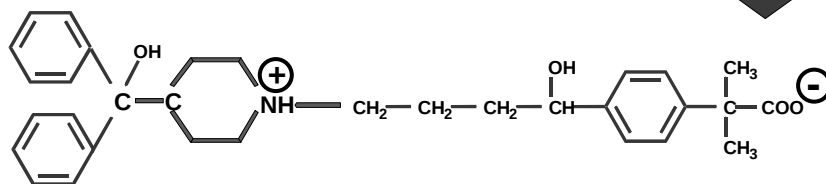
Métabolite actif de la terfénadine

Le problème de la terfénadine ...

- la terfénadine est une pro-drogue

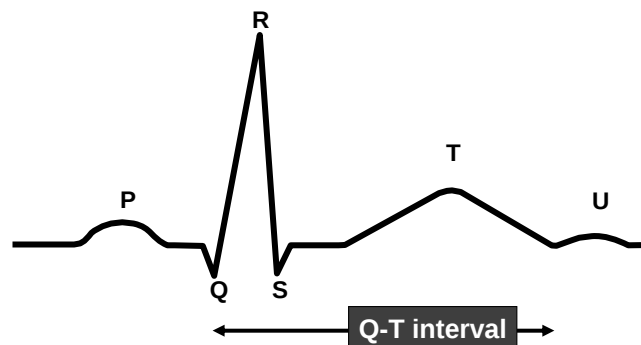


- elle subit un métabolisme "de premier passage hépatique" pour la transformer en fexofénadine qui est le produit actif ...

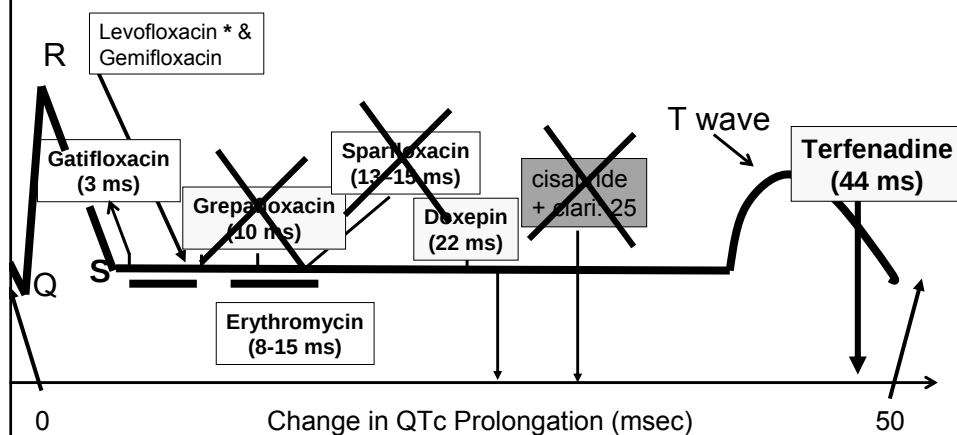


Le problème de la terfénadine ...

- 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 ...

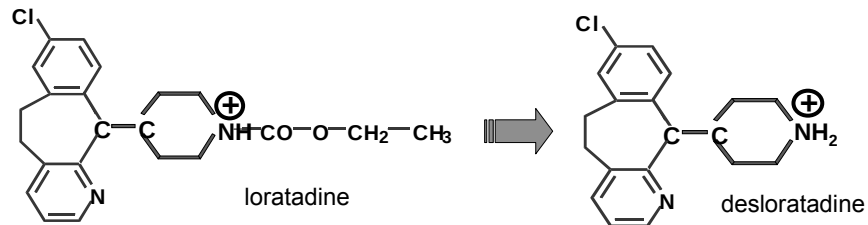


Adapted from Oberg and Bauman, 1995; Baker et al, 1997; van Haarst et al, 1998.

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

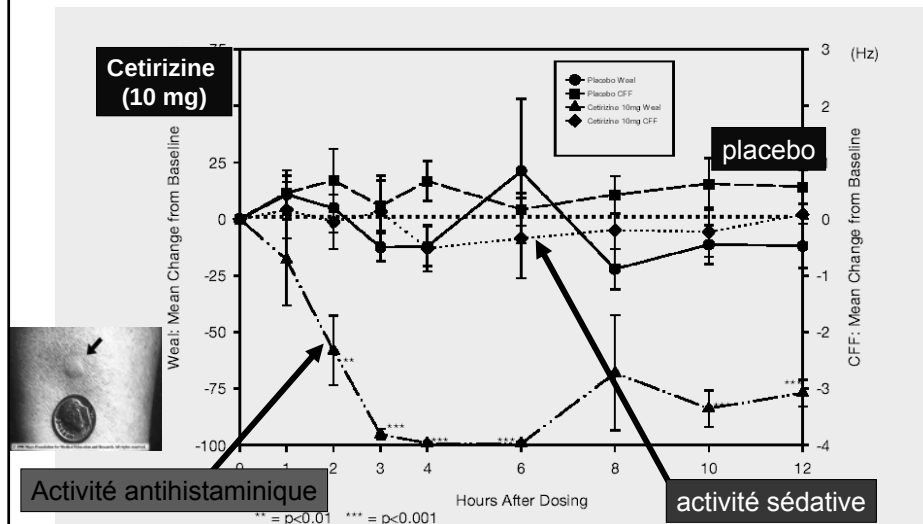


Figure 5. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose cetirizine 10mg, day 1

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

Dissociation des activités antihistaminique et sédatrice ...

Mais, attention:



tout est une question de dose...

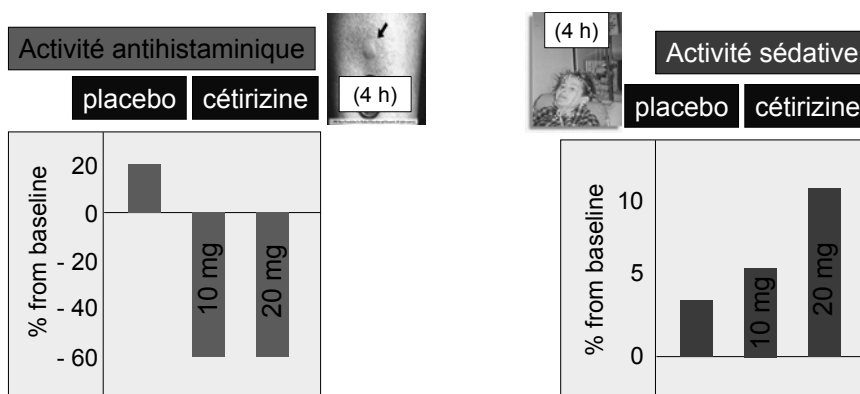
antihistaminiques

16/12/2006

29

Dissociation des activités antihistaminique et sédatrice ...

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



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

antihistaminiques

16/12/2006

30

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

Cahier de charges

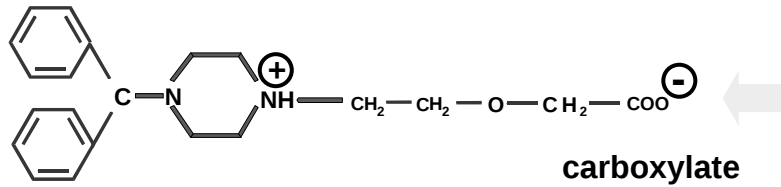
- Pouvoir de sédation faible
- **Eviter les effets anticholinergiques**
 - élevé à moyen pour les anciennes molécules
 - ➔ troubles de la vue, rétention urinaire ...
 - faible à nul pour les nouvelles molécules (loratadine, fexofénadine, cétirizine)
- Obtenir une action rapide et prolongée

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

Cahier de charges

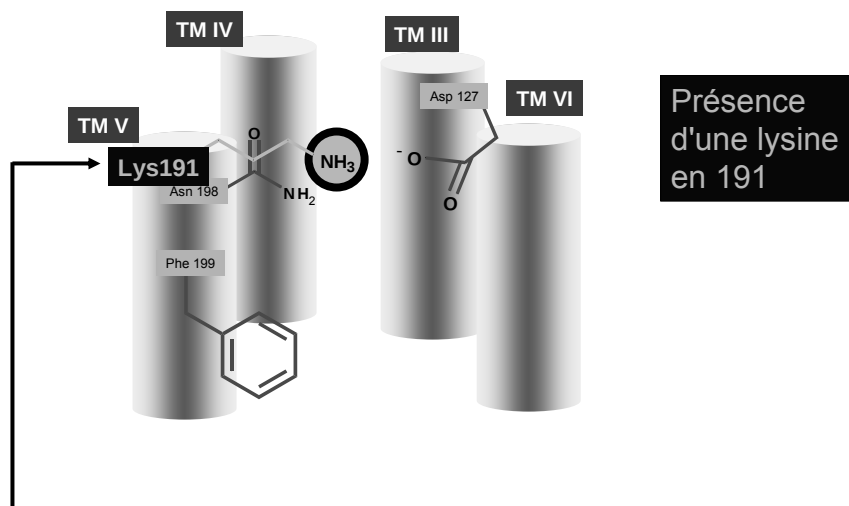
- Pouvoir de sédation faible
- Eviter les effets anticholinergiques
- **Obtenir une action rapide et prolongée**

Propriétés moléculaires de la cétirizine



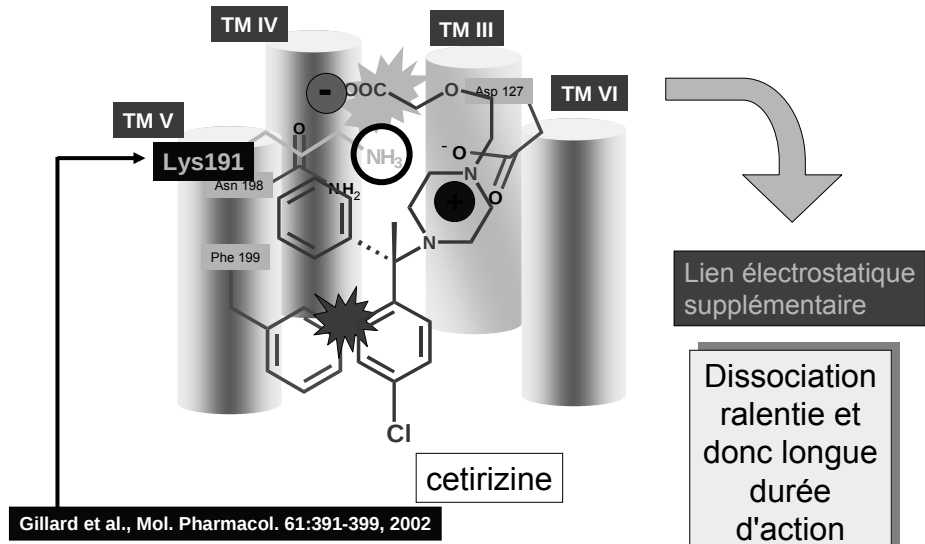
- action directe car pas de nécessité de métabolisme activateur (>< terféoadine, loratadine...)
- pas ou peu de passage de la barrière hémato méningée
- **longue durée d'occupation du récepteur**

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



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

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



antihistaminiques

16/12/2006

35

Action prolongée ...

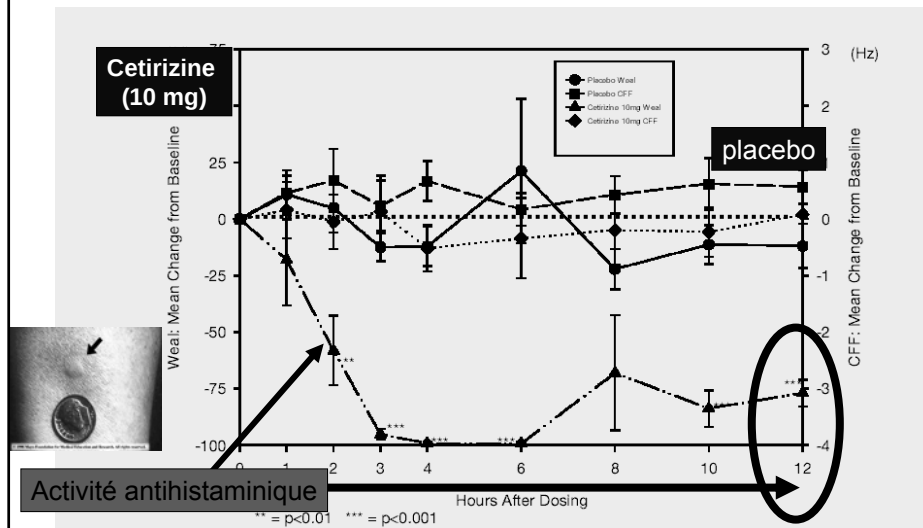


Figure 5. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose cetirizine 10mg, day 1

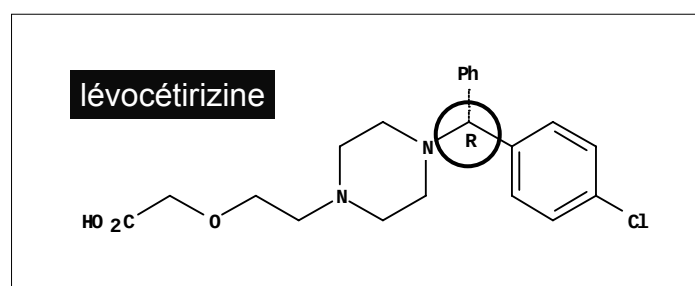
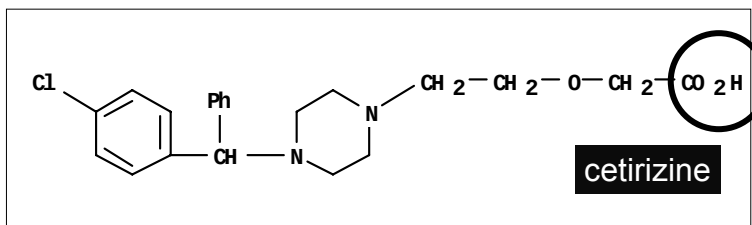
Hindmarch et al., Curr. Med. Res. Opin., 17:241-255, 2001

antihistaminiques

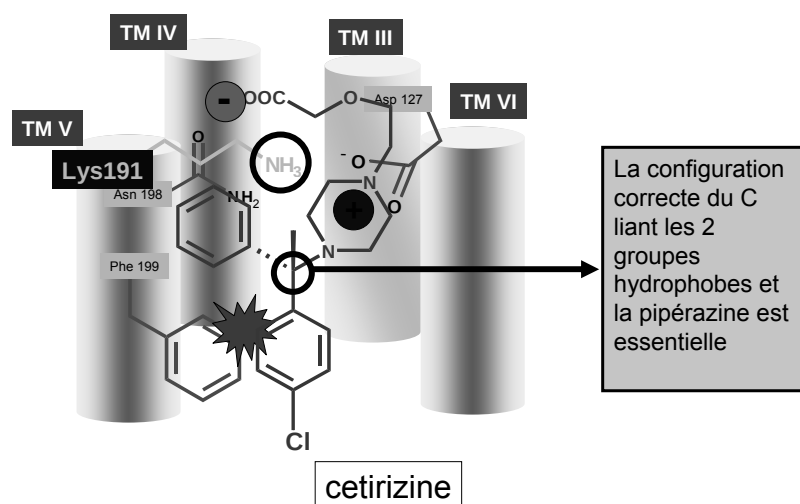
16/12/2006

36

Cétirizine et lévocétirizine....



Isomères optiques et liaison au récepteur ...



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 ... ?

Cétirizine UCB (UCB)

[cétirizine dichlorhydrate]
compr. (séc.)

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

Cétirizine-Ratiopharm (Ratiopharm)

[cétirizine dichlorhydrate]
compr. (séc.)

7 x 10 mg			
20 x 10 mg			

Docetini (Docpharma)

[cétirizine dichlorhydrate]
compr. (séc.)

20 x 10 mg			
------------	--	--	--

Zytac (UCB)

[cétirizine dichlorhydrate]
compr. (séc.)

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

gttes

20 ml 10 mg/1 ml (1 ml = 20 gttes)			
---------------------------------------	--	--	--

sol. (oral)

200 ml 5 mg/5 ml	C	R _x	
------------------	---	----------------	--

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

Et pourquoi C est-il sous prescription ?

Et voyons les applications ...

